

Aus der

München Klinik Schwabing
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

**Komplette und inkomplette Kawasaki-Syndrome:
Welche klinischen und laborchemischen Parameter
helfen bei Diagnose und Therapieentscheidung?**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Wenig, Martina Viktoria

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. N. Rieber

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. T. Krüger

Tag der Disputation: 29.06.2023

1 Inhaltsverzeichnis

1 Inhaltsverzeichnis	3
2 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	5
3 Abkürzungsverzeichnis	6
4 Einleitung.....	9
4.1 Historie.....	9
4.2 Symptomatik	10
4.3 Inkomplette und atypische Formen des Kawasaki-Syndroms.....	11
4.4 Kardiale Folgen.....	13
4.5 Epidemiologie.....	14
4.6 Ätiologie und Pathogenese	17
4.6.1 Saisonalität	17
4.6.2 Infektiöse Ursache	18
4.6.3 Zusammenhang zwischen dem KS und allergischen Erkrankungen	20
4.6.4 Genetische Ursachen	21
4.6.5 Verhalten der Immunzellen	23
4.7 Therapie des Kawasaki-Syndroms.....	24
4.7.1 Therapie mit Immunglobulinen.....	24
4.7.2 Therapie mit Acetylsalicylsäure.....	29
4.7.3 Nicht-Ansprechen auf Standardtherapie mit IVIG und ASS.....	30
4.7.4 Therapie mit Kortikosteroiden	34
4.7.5 Erweiterte Therapieoptionen	35
4.8 Kawasaki im Zusammenhang mit COVID-19.....	37
5 Zielsetzung und Fragestellung dieser Arbeit	41
6 Material und Methoden.....	42
6.1 Design der Studie.....	42
6.2 Auswahl des Patientenkollektivs	42
6.3 Definition der Hauptkriterien.....	46
6.4 Statistische Auswertung.....	47
6.4.1 Deskriptive Statistik.....	47
6.4.2 Induktive Statistik	47

7 Ergebnisse	49
7.1 Allgemeine Daten.....	49
7.1.1 Geschlecht.....	49
7.1.2 Saisonalität	50
7.1.3 Altersverteilung	51
7.2 Hauptkriterien.....	54
7.3 Nebenbefunde.....	59
7.4 Laborparameter.....	60
7.5 Therapiebeginn	72
7.6 Therapiewahl.....	76
7.7 Atypische Fälle.....	77
7.8 Herzbeteiligung	79
8 Diskussion.....	81
8.1 Material und Methoden	81
8.2 Ergebnisse	82
8.2.1 Verteilung in die Gruppen KKS und IKS	82
8.2.2 Geschlechterverteilung	83
8.2.3 Saisonalität	83
8.2.4 Besonderheiten der Altersverteilung	84
8.2.5 Hauptkriterien und Nebenbefunde	85
8.2.6 Auffälligkeiten der Laborparameter	86
8.2.7 Zusammenhang des KS mit Infektionen	92
8.2.8 Einfluss des Therapiebeginns auf die Erkrankung.....	93
8.2.9 Therapieschemata	95
8.2.10 Atypische Fälle des KS	96
8.2.11 Kardiale Beteiligung	99
8.3 Limitationen der Studie	100
8.4 Fazit aus der Studie	101
9 Zusammenfassung.....	107
10 Literaturverzeichnis	110
11 Erklärung zum Eigenanteil.....	118
Danksagungen	119

2 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Evaluation bei Verdacht auf ein inkomplettes KS nach der AHA ..	12
Abbildung 2 Epidemiologie Japan 1964-2012	16
Abbildung 3 Geschlechterverteilung	49
Abbildung 4 Saisonalität	50
Abbildung 5 Altersverteilung	51
Abbildung 6 Altersvergleich der Gruppen	52
Abbildung 7 Kumulative Häufigkeit des KS	53
Abbildung 8 Anzahl der Fälle in Abhängigkeit vom Alter	53
Abbildung 9 Hauptkriterien des KS	54
Abbildung 10 Hauptkriterium Enanthem	55
Abbildung 11 Hauptkriterium Konjunktivits	56
Abbildung 12 Hauptkriterium Exanthem	57
Abbildung 13 Hauptkriterium Veränderungen an den Extremitäten	57
Abbildung 14 Lymphknotenschwellung	58
Abbildung 15 Zusammenfassung der Nebenbefunde	59
Abbildung 16 Serumnatrium	60
Abbildung 17 Darstellung der Entzündungswerte	61
Abbildung 18 Korrelation CRP und Procalcitonin	63
Abbildung 19 Leukozytenanzahl	64
Abbildung 20 Anzahl eosinophile Granulozyten	65
Abbildung 21 Immunglobulin E	66
Abbildung 22 Anzahl Thrombozyten	67
Abbildung 23 Hämoglobinkonzentration	68
Abbildung 24 Albumin, Transaminasen, γ -GT	69
Abbildung 25 Leukozyturie	71
Abbildung 26 akuter infektiologischer Nachweis	71
Abbildung 27 Systemische Antibiotikagabe	72
Abbildung 28 Therapiebeginn	73
Abbildung 29 Zusammenhang atypische Organbeteiligung mit Zeitpunkt des Therapiebeginns	74
Abbildung 30 Zusammenhang Koronararterienbeteiligung mit Zeitpunkt des Therapiebeginns	75
Abbildung 31 A Therapieansprechen B Kortikosteroidtherapie	76
Abbildung 32 atypische Organbeteiligung	77
Abbildung 33 beteiligte Organsysteme	78
Abbildung 34 Herzbeteiligung	79
Tabelle 1 Detailansicht der Risikoscores von Kobayashi, Egami und Sano	32
Tabelle 2 Parameter der Studie	44
Tabelle 3 Signifikanzniveau	48
Tabelle 4 Vergleich des Auftretens der Hauptkriterien KKS vs. IKS	55

3 Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
ASS	Acetylsalicylsäure
CD	cluster of differentiation
DC	Dendritische Zellen (dendritic cells)
ECHO	Echokardiografie
Fab	antigenbindendes Fragment eines Antikörpers
Fc	kristallisierbares Fragment eines Antikörpers
FcγR	Fc-Gamma-Rezeptor
IG	Immunglobulin
IKS	Inkomplettes Kawasaki-Syndrom
IL	Interleukin
ITPKC	Inositol-1,4,5-Triphosphat-Kinase C
i.v.	intravenös
IVIG	intravenöse Immunglobuline
KAA	Koronararterienaneurysma
KKS	Komplettes Kawasaki-Syndrom
KS	Kawasaki-Syndrom
LPS	Lipopolysaccharid
Max.	Maximum
Min.	Minimum

mg/kg/d	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag
µg	Mikrogramm
ng	Nanogramm
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
TGF-β	Transforming growth factor beta
TNF-α	Tumornekrosefaktor alpha
Treg	regulatorische T-Zellen
TSS	Toxisches Schocksyndrom
γ-GT	Gamma-Glutamyltransferase

Die in der folgenden Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörter beziehen sich gleichermaßen auf alle Geschlechter. Für eine bessere Lesbarkeit wird auf gegenderte Bezeichnungen verzichtet.

4 Einleitung

Das Kawasaki-Syndrom (KS) ist eine akute Vaskulitis ungeklärter Ursache, die überwiegend bei Säuglingen und Kleinkindern auftritt (Newburger et al., 2016).

4.1 Historie

Zum ersten Mal als eigenständiges Krankheitsbild erkannt wurde es im Jahr 1961 von Tomisaku Kawasaki anhand einer Konstellation klinischer Symptome. 1967 beschrieb er es als Mukokutanes Lymphknoten-Syndrom in japanischer Sprache (Kawasaki, 1967), wobei der erste englische Report 1974 herausgegeben wurde (Kawasaki et al., 1974).

Es gibt keinen Labortest, der die Erkrankung eindeutig bestätigt. Ausschlaggebend für die Diagnosestellung ist die klinische Präsentation und die Abwesenheit von anderen klinisch ähnlichen Erkrankungen mit bekannter Genese. (McCrinkle et al., 2017, Pilaian et al., 2018)

Kussmaul und Maier hatten im Jahr 1866 den Begriff Periarteriitis nodosa geprägt, um eine Inflammation der kleinen und mittelgroßen Gefäße zu beschreiben. Im Verlauf der Zeit wurde der Term zu Polyarteriitis nodosa und die seltenen Fälle, die Kinder betrafen, wurden infantile Polyarteriitis nodosa (IPN) genannt. (Smith, 1977)

Es wurden Formen dieser infantilen Periarteriitis nodosa beschrieben, die eine Beteiligung der Herzkranzgefäße aufwiesen. John L. Chamberlain und Lowell W. Perry schilderten in einem *case report* das erste Kind, bei dem die Diagnose infantile Polyarteriitis nodosa in Kombination mit Aneurysmen der Koronarien ante mortem festgestellt wurde. Das betroffene Mädchen präsentierte sich mit Konjunktivitis, anhaltendem Fieber und makulösem Exanthem. (Chamberlain and Perry, 1971)

All diese Symptome gehören auch zu den Hauptkriterien des Kawasaki-Syndroms.

4.2 Symptomatik

Klinische Diagnosekriterien des klassischen KS nach der AHA:

Persistierendes Fieber ≥ 5 Tage

Und mindestens 4 der 5 folgenden Kriterien:

- Polymorphes Exanthem
- bilaterale non-exsudative Konjunktivitis
- Auffälligkeiten der Lippen und der Mundhöhle
- Zervikale Lymphadenopathie ($>1,5$ cm im Durchmesser)
- Veränderung an den Extremitäten (Ödem, Erythem, Desquamation)

(McC Crindle et al., 2017)

Die Hauptkriterien für das Kawasaki-Syndrom sind heute nahezu so, wie sie Tomisaku Kawasaki damals beschrieben hat (Kawasaki, 1967).

Das Initialstadium ist gekennzeichnet durch Fieber über mindestens fünf Tage. Sinkt das Fieber vor dem fünften Tag durch das Ansprechen auf die Therapie ab, gilt das Kriterium dennoch als erfüllt. Außerdem gehören zu den Kriterien beidseitige non-exsudative Konjunktivitis, ein polymorphes Exanthem, Palmar-/Plantarerythem oder -ödem, zervikale Lymphknotenschwellung und orale Schleimhautveränderungen. (Kawasaki, 2006)

Eine große Herausforderung besteht darin, dass Patienten, die am Kawasaki-Syndrom erkrankt sind, meist an einer Kombination von für sich genommen ätiologisch unspezifischen Einzelsymptomen leiden, die oft eine infektiöse Genese vermuten lassen (Rowley, 2015).

Da es auch keine spezifischen Laborparameter für das Kawasaki-Syndrom gibt, ist die Diagnosestellung vor allem aufgrund der klinischen Präsentation zu stellen (McC Crindle et al., 2017).

Um ein komplettes Kawasaki-Syndrom zu diagnostizieren, sind >5 Tage Fieber

und mindestens vier der fünf Hauptkriterien notwendig. Die Diagnose sollte jedoch bei jedem Kind mit anhaltendem Fieber ohne passende Alternativdiagnose auch ohne die Erfüllung der Hauptkriterien in Erwägung gezogen werden. (Rowley, 2015)

Obwohl es keine pathognomonischen Laborbefunde gibt, kann das Vorhandensein bestimmter Labormerkmale den klinischen Verdacht auf ein KS wecken. Eine Erhöhung der Entzündungswerte wie der BSG und dem CRP ist bei der Erkrankung mit einem KS nahezu universell. Laboruntersuchungen zeigen bei Erkrankten in der Regel normale oder erhöhte Leukozytenzahlen, wobei die Neutrophilen oft überwiegen. Auch eine Thrombozytose ist ein charakteristisches Merkmal für das KS, tritt jedoch im Allgemeinen erst in der zweiten Krankheitswoche auf und erreicht ihren Höhepunkt in der dritten Woche. Leichte bis mäßige Erhöhungen der Serumtransaminasen oder der Gamma-Glutamyltransferase treten bei 40 % bis 60 % der Patienten auf. Auch eine Hypalbuminämie ist häufig und geht teils mit einer schwereren und länger andauernden akuten Erkrankung einher. Bei einigen Patienten mit dem KS fallen eine sterile Leukozyturie, sowie eine normochrome normozytäre Anämie auf. Labortests sind zwar im Allgemeinen unspezifisch, unterstützen dennoch die Diagnose von einem KS und bieten insbesondere bei Patienten mit nicht klassischen, aber suggestiven klinischen Merkmalen eine Hilfestellung. (McCrindle et al., 2017)

4.3 Inkomplette und atypische Formen des Kawasaki-Syndroms

Neben der vollständigen Ausprägung des Kawasaki-Syndroms gibt es auch eine inkomplette Form. Die Prävalenz der inkompletten Präsentation variiert zwischen 12% bis 76% bei Patienten mit einem Kawasaki-Syndrom, jedoch ist der Anteil abhängig von der Altersgruppe. (Perrin et al., 2009b)

Im Vergleich zur kompletten Form befinden sich Kinder mit dem inkompletten Kawasaki-Syndrom oft in den Extremen des Altersspektrums. (Yu, 2012)

Patienten, jünger als sechs Monate, sind häufiger von der inkompletten Form des

Kawasaki-Syndroms betroffen. Sie werden oft erst später nach dem Beginn der Symptome therapiert und haben einen höheren Anteil an Koronararterienbeteiligung. (Chang et al., 2006)

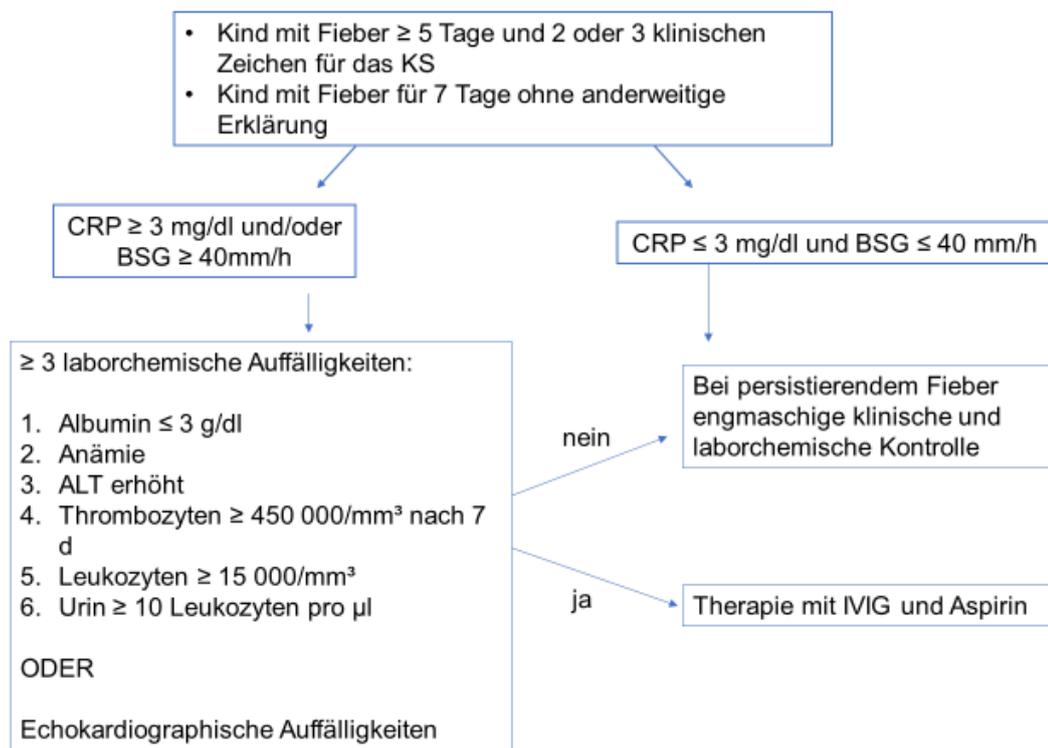


Abbildung 1 Evaluation bei Verdacht auf ein inkomplettes KS nach der AHA (McC Crindle et al., 2017)

Da es für die Diagnosestellung keinen Goldstandard gibt, entwickelte die AHA eine Hilfestellung zur Evaluation bei Verdacht auf ein inkomplettes KS. Die Grundvoraussetzung für diesen Verdacht stellt das Hauptsymptom Fieber über mindestens 5 Tage und dem Vorhandensein von 2 oder 3 klinischen Zeichen für das KS dar. Alternativ kann auch das Vorhandensein von Fieber seit 7 Tagen ohne anderweitige Erklärung den Verdacht auf ein IKS begründen und mithilfe des Algorithmus weiter abgeklärt werden. Bei passenden Labor- und echokardiographischen Befunden (siehe **Abb. 1**) sollte die Diagnose für ein inkomplettes KS in Betracht gezogen werden. (McC Crindle et al., 2017)

Der Begriff "atypisches Kawasaki-Syndrom" wird für Patienten empfohlen, die

sich klinisch mit anderen als den typischen Symptomen präsentieren. Dazu gehören pulmonale Symptome (Singh et al., 2018) renale und gastrointestinale Symptome (Lazea et al., 2019), das Auftreten eines Pleuraergusses (Arslanoglu Aydin et al., 2019) etc.

Im Unterschied dazu wird der Begriff „inkomplettes Kawasaki-Syndrom“ verwendet, wenn weniger als 4 Hauptkriterien zutreffen. Diese Begriffe sollten nicht als Synonym benutzt werden. (Sotelo-Cruz, 2016)

Der atypische Verlauf kann viele verschiedene Organe betreffen und sollte berücksichtigt werden bei Kindern mit:

- einem Hautausschlag über einen langen Zeitraum
- Nephritis / Hepatitis
- akuten Bauchschmerzen
- Gallenblasenhydrops
- Cholangitis
- Pankreatitis
- aseptischer Meningitis
- anteriorer Uveitis
- Fazialisparese etc.

(Sotelo-Cruz, 2016)

4.4 Kardiale Folgen

Bei der erstmaligen Beschreibung des mukokutanen Lymphknotenyndroms war unklar, ob die kardialen Komplikationen im Zusammenhang mit der Erkrankung standen oder rein zufällig bei den betroffenen Patienten auftraten. 1970 fand man in einer japanischen Studie anhand von Biopsien derjenigen Patienten, die an plötzlichem Herztod verstarben, heraus, dass es einen Zusammenhang geben musste. (Burns et al., 2000)

Auch wenn das Kawasaki-Syndrom meist selbstlimitierend ist, ist eine frühzeitige Behandlung dringend notwendig, um eine Beteiligung der koronaren Gefäße zu vermeiden. Unbehandelt sind in circa 20-25% der Fälle die Herzkranzgefäße betroffen. Die Ausprägung variiert von rein asymptomatischer Dilatation der

Koronarien bis zu ausgeprägten Aneurysmen mit Thrombose und plötzlichem Herztod. (Burns and Glode, 2004)

Im Gegensatz zu den unbehandelten Fällen zeigen sich bei leitliniengerechter Therapie mit Immunglobulinen und Aspirin nur 3-5% mit kardialer Beteiligung der Erkrankung (Burns et al., 2000).

Mittlerweile ist das Kawasaki-Syndrom die häufigste Ursache erworbener Herzerkrankungen in den Industrieländern bei Kindern. Bei Patienten, die im Verlauf der Erkrankung Koronaraneurysmen entwickelt haben, ist ein lebenslanges *follow-up* mit kardiologischen Untersuchungen notwendig. Die Langzeitprognose für Patienten mit Kawasaki-Syndrom wird bestimmt von der initialen und der gegenwärtigen Beteiligung der Koronararterien. (McCrinkle et al., 2017)

Die frühzeitige Diagnosestellung und Behandlung ist essenziell, um einen gefährlichen Krankheitsverlauf zu verhindern. Denn ein unerkanntes und unbehandeltes Kawasaki-Syndrom kann zu einer lebenslangen Herzerkrankung in zuvor gesunden Kindern führen. (Rowley, 2015)

Komplikationen wie Koronaraneurysmen, Myokarditis, Perikarditis, Klappenschäden, Myokardinfarkt und die Involvierung anderer Organe können durch eine späte Diagnose und Therapie provoziert werden (Sotelo-Cruz, 2016).

Patienten mit Koronaraneurysmen haben ein erhöhtes Risiko für Stenosen und Thrombosen und somit für ein akutes Koronarsyndrom im jungen Erwachsenenalter. (Waterhouse et al., 2017)

4.5 Epidemiologie

Die erste Beschreibung des Kawasaki-Syndroms erfolgte 1967 durch Tomisaku Kawasaki in Japan. Der erste Fall außerhalb Japans wurde in den 1970er Jahren auf Hawaii beschrieben. (Makino et al., 2019)

Mittlerweile wurde in mehr als 60 Ländern über Fälle mit dem KS berichtet, jedoch variieren die Inzidenz und Prävalenz je nach geographischer Lokalisation und Saison. (Rife and Gedalia, 2020)

So hat das Kawasaki-Syndrom beispielsweise eine höhere Prävalenz bei Kindern japanischer Herkunft mit einer jährlichen Inzidenz von 264,8 Fällen pro 100.000

bei Kindern im Alter unter 5 Jahren. (McCrindle et al., 2017)

In Regionen mit überwiegend europäisch-kaukasischem Hintergrund ist die gemeldete Inzidenz dagegen deutlich niedriger, obwohl sie von Land zu Land und im Laufe der Zeit erheblich schwankt. Jakob et al. führten eine Studie mit Daten von Anfang Januar 2011 bis Ende Dezember 2012 zur Einschätzung der Inzidenz des KS in Deutschland durch. Die KS-Fälle wurden landesweit durch die krankenhausbasierte deutsche pädiatrische Surveillance-Einheit (ESPED), einer Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Krankheitsbilder, ermittelt. Sie verwendeten zum Ausgleich unzureichender Berichterstattung („*underreporting*“) ein Modell (CRC-Methode), um einen realistischeren Bereich der KS-Inzidenz zu schätzen. Abhängig von der verwendeten Methode lag die Inzidenz in Deutschland bei Kindern unter 5 Jahren, die mit IVIG behandelt wurden, zwischen 6,4 von 100.000 und 7,2 von 100.000. (Jakob et al., 2016)

Die höchste Prävalenz des Kawasaki-Syndroms ist in Japan, gefolgt von China, Hong Kong, Korea und Taiwan. In Japan hat sich die Inzidenz von 1979 zu 2005 um das 2,4-fache erhöht. (Hata and Onouchi, 2009)

Beim Vergleich der Epidemiologie in verschiedenen Ländern sollte jedoch berücksichtigt werden, dass sich oft in den verschiedenen Ländern die Methoden und die Vollständigkeit der Datenerfassung unterscheiden. (McCrindle et al., 2017)

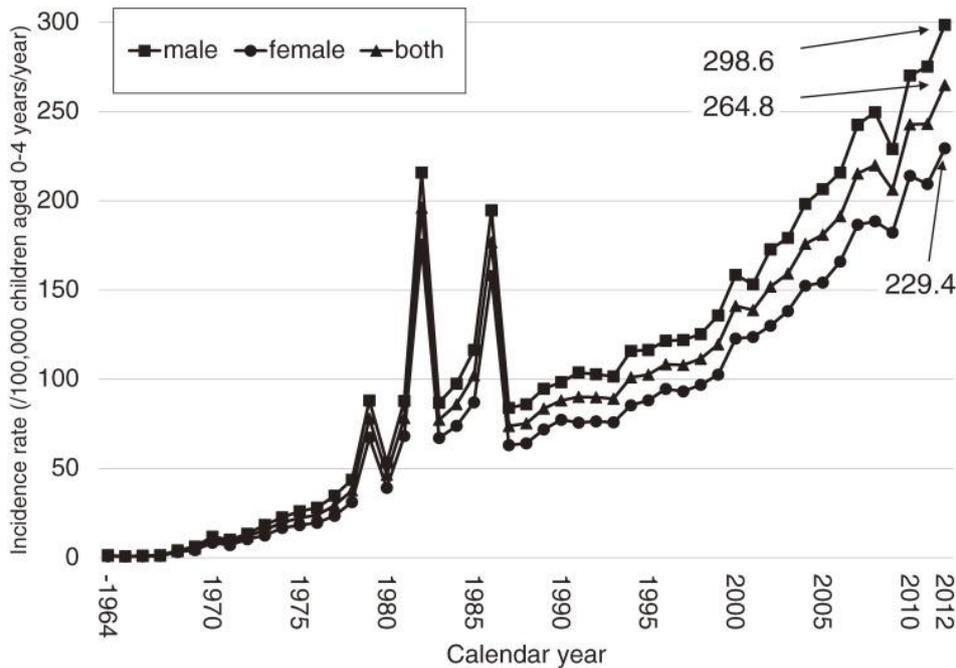


Abbildung 2 Epidemiologie Japan 1964-2012
(incidence rate of Kawasaki disease in Japan, by calendar year and sex)
(Makino et al., 2015)

In Japan wird alle zwei Jahre von allen gesammelten Daten zum Kawasaki-Syndrom eine landesweite Studie verfasst. Es wird die Inzidenzrate in Abhängigkeit von Kalenderjahr und Geschlecht aufgezeichnet. Die Inzidenzrate des KS zeigt sich im Allgemeinen bei Jungen höher als bei Mädchen (siehe **Abb.2**). (Makino et al., 2015)

In der Literatur wird ein Anteil männlich zu weiblich von etwa 1,5:1 beschrieben (McCrinkle et al., 2017).

Anhand der aufgezeichneten Daten fallen sowohl eine gesamt steigende Tendenz der Inzidenzrate der Fälle auf als auch das Auftreten großer landesweiter Epidemien mit stark erhöhten Inzidenzraten der Erkrankung in den Jahren 1979, 1982 und 1986 (siehe **Abb. 2**). Seitdem wurde keine landesweite Epidemie mehr beobachtet. (Makino et al., 2015)

Die epidemiologischen Daten aus Japan werfen die Frage auf, von welchen Faktoren derartige Epidemien beeinflusst werden.

Um den Zusammenhang zwischen dem möglichen Einfluss von Umweltfaktoren und den Schwankungen der jährlichen Anzahl des KS herauszuarbeiten, analysierten Rodo et al. die Durchschnittswerte von Meeresspiegeldruck und der

Bodenwinde für die Monate Juni bis August vor Beginn der Epidemien und von September bis zu dem Monat vor der Höchstzahl an KS Fällen an drei Orten: Japan, Hawaii, San Diego. Sie stellten fest, dass vor Beginn der epidemischen Spitzenwerte in Japan geringe Anzahlen von KS Fällen mit einem Wind aus dem Süden, der den ganzen Sommer über Japan zog, einhergingen. Nach Herbstbeginn stieg die Anzahl an Fällen stark an, als der Wind sich drehte und von Nordwest wehte. Aus den Analysen ging hervor, dass der Höchstwert an KS Fällen an jedem der drei Orte an eine Winddrehung gekoppelt war, die Luftmassen aus Zentralasien nach Japan strömen ließ und Hawaii und California dem Wind vom Nordpazifik aussetzte. (Rodó et al., 2011)

In der Studie von Rodo et al. wurde daraufhin ein Trigger für das KS diskutiert, der über den Nordpazifik transportiert wird. Infrage kommen sowohl Infektionserreger als auch der Einfluss von Feinstaub oder anderen Partikeln, die durch die Luftmassen transportiert werden. (Rodo et al., 2011)

4.6 Ätiologie und Pathogenese

Es wird angenommen, dass die Aktivierung des Immunsystems durch einen infektiösen Prozess in einem genetisch empfänglichen Wirt das Kawasaki-Syndrom auslösen kann. (Sotelo-Cruz, 2016)

4.6.1 Saisonalität

Epidemiologisch gesehen treten saisonal vermehrt Fälle auf, obwohl kein spezifischer Auslöser bekannt ist. In einer Studie von Burns et al. wurde herausgearbeitet, dass ein saisonales Muster in extra-tropischen Breitengraden auf der Nordhalbkugel für das Auftreten der Kawasaki Erkrankung existiert. Die Anzahl der Fälle war am höchsten von Januar bis März und am niedrigsten von August bis Oktober. Auf der Südhalbkugel, sowohl tropisch als auch extra-tropisch, konnte die Saisonalität statistisch nicht signifikant belegt werden. (Burns et al., 2013b)

Die Saisonalität der Erkrankung unterstützt die Theorie eines infektiösen Auslösers. (Nakamura, 2018)

4.6.2 Infektiöse Ursache

Dem Einfluss von infektiösen Erregern auf die Entstehung der Erkrankung wird eine große Bedeutung zugesprochen (Nakamura et al., 2019).

Die vollständige Pathogenese des KS ist nicht geklärt. Die verfügbaren Evidenzen lassen sich jedoch vermuten, dass das KS mit einer Dysregulation der Immunantwort auf virale und mikrobielle Erreger assoziiert ist. (Nakamura et al., 2019)

So sprechen außer den oben beschriebenen Einflüssen der Saisonalität auch die Ähnlichkeit der klinischen Befunde (Fieber, Hautausschlag, konjunktivale Injektion, Lymphadenopathie, erythematöser Pharynx etc.) bei einer Erkrankung mit dem KS und einer Infektionskrankheit sowie der selbstlimitierende Verlauf für eine infektiöse Ätiologie (Rowley, 2011).

Die Altersverteilung bei der Erkrankung mit dem KS ist ebenso gut mit der Vermutung einer infektiösen Ursache vereinbar. Kinder jünger als zwei Monate sind selten vom KS betroffen, was, der infektiösen These folgend, vermutlich durch den Schutz von mütterlichen Antikörpern gegen abzuwehrende Erreger bedingt ist, während die Seltenheit der Erkrankung bei Erwachsenen durch Aneignung einer erworbenen Immunität begründet sein kann. (Rowley et al., 2008)

Das häufige Auftreten des Kawasaki-Syndroms im ersten oder zweiten Lebensjahr kann daraus resultieren, dass die Anfälligkeit für die meisten ubiquitären Erreger in dieser Zeit am höchsten ist. (Rowley et al., 2008, Rowley, 2015)

Zwar wurden häufig Erreger bei einer Erkrankung mit dem KS nachgewiesen (z.B. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Mykoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, Epstein-Barr Virus, Adenovirus, Parvovirus B19, Herpesvirus Typ 6, Parainfluenza Virus Typ 3, Masernvirus, Rotavirus, Dengue Virus, humanes Immundefizienz-Virus (HIV), humanes Coronavirus NL63 etc.) (Principi et al., 2013, Lehmann et al., 2009), es konnte jedoch keiner von diesen sicher mit dem KS in Verbindung gebracht werden (Rowley, 2011).

Rowley et al. unterstützen die Hypothese, dass die Ursache für das KS bei einem

bisher unbekanntem ubiquitär vorkommenden RNA-Virus liegt. Diese Hypothese ergab sich anhand ihrer Studien, die Gewebeproben von tödlichen Verläufen des KS untersuchten. Die Untersuchungen ergaben, dass oligoklonale Ig-A-Plasmazellen entzündetes Gewebe, einschließlich der Koronararterien, infiltrieren. (Rowley et al., 2000)

Es wurde beobachtet, dass synthetische Versionen dieser oligoklonalen Antikörper an ein zytoplasmatisches Antigen im entzündeten Bronchialepithel und in Makrophagen von Patienten mit dem KS binden. (Rowley et al., 2004)

Dieses Antigen ist in zytoplasmatischen Einschlusskörperchen lokalisiert, welche RNA-Virus-ähnliche Eigenschaften aufweisen (Rowley et al., 2005). Die oben genannte Hypothese über den Zusammenhang des KS mit einem bislang unbekanntem ubiquitär vorkommenden RNA-Virus wurde anhand der beschriebenen Ergebnisse geprägt, eine genaue Identifizierung gelang jedoch bisher nicht (Rowley et al., 2008).

Eine weitere Überlegung zur Pathogenese des KS, deren Grundlage eine überschießende und dysregulierte Reaktion des Immunsystems zu sein scheint, ist der Zusammenhang mit einem Superantigen.

Im Gegensatz zu konventionellen Antigenen, welche von Antigen-präsentierenden-Zellen (APC) prozessiert, präsentiert und anschließend von spezifischen T-Zellen erkannt werden, können Superantigene eine riesige Anzahl von T-Zellen durch direkte Bindung an APCs und T-Zellrezeptoren stimulieren. Dadurch wird eine massive T-Zell-Proliferation mit Aktivierung der Immunreaktion ausgelöst und es kommt zur Freisetzung von Zytokinen. (Curtis et al., 1995)

Es besteht eine kontroverse Studienlage, ob die Immunreaktion beim KS durch ein Superantigen oder durch eine übertriebene Reaktion auf ein herkömmliches Antigen ausgelöst wird. (Matsubara et al., 2005)

Bereits 1995 beschäftigten sich Curtis et al. aufgrund der klinischen, pathologischen und immunologischen Ähnlichkeiten zwischen dem KS und den Toxic-Shock-Syndromen mit Superantigen-Toxinen, welche an der Pathogenese der beiden Erkrankungen beteiligt sein könnten. (Curtis et al., 1995)

Die Vermutung eines Superantigens als Auslöser des KS wurde durch einen

Vergleich der Koronararterienbeteiligung beim KS mit der Induktion einer koronaren Arteriitis am Mausmodell durch ein Lactobacillus-casei Zellwandextrakt bestärkt. Die Korrelation der Superantigeneigenschaften des Zellwandextrakts mit der Induktion der Arteriitis führte zur Bekräftigung der genannten Hypothese. (Duong et al., 2003)

Der eindeutige Nachweis eines Superantigens als Ursache konnte jedoch im Gegensatz zum TSS beim KS bislang nicht gesichert werden. (Leung and Schlievert, 2021)

Zusammengefasst kann zwar die Dysregulation des Immunsystems mit stark erhöhten Entzündungswerten und Zytokinen durch ein Superantigen oder durch eine überschießende Reaktion auf ein herkömmliches Antigen ausgelöst werden, eine sichere Aussage über einen spezifischen Auslöser kann jedoch weiterhin nicht getroffen werden.

4.6.3 Zusammenhang zwischen dem KS und allergischen Erkrankungen

Ein Zusammenhang zwischen dem Kawasaki-Syndrom und allergischen Erkrankungen wird diskutiert. In einem Review von Huang et al. wird gezeigt, dass Kinder, welche am Kawasaki-Syndrom erkrankt waren, häufiger eine allergische Rhinitis erleiden als die allgemeine Bevölkerung und ihre Geschwister. (Huang et al., 2020)

Zum genaueren Verständnis dieses Zusammenhangs eignet sich der Review von Hu et al. Sie beschreiben hier die Pathogenese allergischer Erkrankungen bei Kindern mittels Hygiene-Hypothese bzw. der weiterentwickelten Mikroflora-Hypothese (Hu et al., 2021), die auch als Erklärungsansatz für das KS in Betracht gezogen wurde (Lee, 2021). Diese besagt, dass eine frühzeitige Störung der Bakterien im menschlichen Darm beispielsweise durch Antibiotika, Infektionen oder der Ernährung die normalen mikrobiell vermittelten Mechanismen zur Förderung der immunologischen Toleranz zerstört und das Immunsystem schließlich in einen Zustand versetzt, der allergische Erkrankungen fördert. (Hu et al., 2021)

Lei et al. beschäftigen sich mit den Parallelen von Asthma bronchiale mit dem KS. Der Pathogenese des KS und des Asthma bronchiale liegt jeweils eine

übertriebene Immunantwort zugrunde. Eine Imbalance von regulatorischen T-Zellen (Treg) und T-Helferzellen, verursacht durch eine Dysbiose, könnte einen Teil der immunopathogenetischen Verbindung zwischen dem KS und allergischen Erkrankungen erklären. (Lei et al., 2021)

Auch laborchemisch finden sich Gemeinsamkeiten der beiden Erkrankungen im Sinne einer Erhöhung von Eosinophilen und IgE. (Tremoulet et al., 2011, Chen et al., 2022)

Eine detaillierte Betrachtung des Laborparameters Eosinophile findet sich in der Publikation von Chen et al. Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Alter bei Erkrankungsbeginn auf die Eosinophilen in Patienten mit dem KS und der Entwicklung von allergischen Erkrankungen und verglichen das Vorkommen von Eosinophilen während der Phasen des KS. Es ergaben sich persistierend erhöhte Werte vor allem in der Altersgruppe 6 Monate und jünger. Chen et al. weisen auf die Notwendigkeit erhöhter Aufmerksamkeit auf die Ausprägung allergischer Erkrankungen während der Nachbetreuung nach einem Kawasaki-Syndrom hin. (Chen et al., 2022)

4.6.4 Genetische Ursachen

Die Suche nach der Ursache für das Kawasaki-Syndrom läuft seit mehreren Jahrzehnten in verschiedenen Richtungen und trotzdem bleibt die Ursache weiterhin schwer fassbar.

Hata et al. beschreiben in ihrer Publikation den genetischen und ethnischen Einfluss auf die Inzidenz des KS. Dabei fällt eine sehr hohe Inzidenz bei der asiatischen und asiatisch-amerikanischen Bevölkerung auf. Die Frage, ob dieser Einfluss ortsgebunden ist oder auf der ethnisch-genetischen Ebene basiert, wird von folgenden Studienergebnissen beantwortet. Kinder mit japanischen Vorfahren, die auf Hawaii leben, und japanische Kinder, welche in Japan leben weisen vergleichbar hohe Inzidenzen auf. Andere ethnische Gruppen auf Hawaii dagegen zeigen niedrigere Inzidenzen. (Hata and Onouchi, 2009)

Zudem tritt das KS familiär gehäuft auf. Geschwister eines betroffenen Kindes in Japan erkranken 10-mal häufiger als Kinder der Allgemeinbevölkerung. Auch

erhöht sich das Risiko für ein Kawasaki-Syndrom bei Kindern von Eltern mit einem KS in der Vergangenheit auf das Doppelte. Hieraus lässt sich eine erbliche Komponente in der Pathogenese des KS ableiten. (Onouchi et al., 2008)

In einer Studie von Hata et al. wurden anhand von betroffenen Geschwisterpaaren in Japan einige genetische Dispositionen identifiziert. (Hata and Onouchi, 2009)

Die Erkenntnis, dass genetische Faktoren einen großen Einfluss auf die Prädisposition für das KS haben, führte zu einer Reihe von Publikationen, welche sich mit dem Zusammenhang zwischen genetischen Eigenschaften und Empfänglichkeit für das KS beschäftigten (Burns and Newburger, 2012).

Onouchi et al. identifizierten einen funktionalen SNP (=single nucleotide polymorphism) im Inositol-1,4,5-Triphosphat 3-Kinase C (ITPKC) Gen auf dem Chromosom 19q13.2, welcher zur Empfänglichkeit für das KS und zur Entstehung von Koronararterienaneurysmen beiträgt. Sie fanden heraus, dass dieser SNP das Splicen der mRNA für ITPKC reduziert. ITPKC wirkt als negativer Regulator der T-Zell-Aktivierung durch den NFAT (Nuclear factor of activated T-cells) Signalweg. Diese Konstellation könnte zur Hyperreaktivität des Immunsystems beim KS beitragen. (Onouchi et al., 2008)

Laut einer Studie von Shimizu et al. spielt außerdem die genetische Variation im TGF- β (Transforming growth factor) Signalweg (TGF β 2, TGF β R2, SMAD3) eine Rolle bei der Anfälligkeit für das KS und dem Krankheitsverlauf. Der Transforming growth factor- β ist ein wichtiges Peptid bei der T-Zell-Aktivierung und dem kardiovaskulären *Remodeling*. Beide Aufgaben haben einen starken Zusammenhang mit dem KS. Zusammengefasst legen genetische und immunologische Studien nahe, dass die T-Zell Aktivierung und Regulation eine wichtige Rolle in der Pathogenese des KS spielen. (Shimizu et al., 2011)

Die genetische Disposition variiert in den verschiedenen Populationen und könnte eine Erklärung für die erhöhte Inzidenz in der asiatischen Bevölkerung sein. (Hedrich et al., 2018)

4.6.5 Verhalten der Immunzellen

Im Hinblick auf die beschriebenen Einflüsse des Verhaltens der immunologischen Zellen auf die Empfänglichkeit für das KS werden in Folgendem weitere Details über Immunzellen beim KS diskutiert. Für ein genaueres Verständnis werden zunächst die Grundlagen erläutert.

Das Immunsystem der Säugetiere besteht aus zwei Typen, dem angeborenen und dem erworbenen Immunsystem (Simon et al., 2015).

Das angeborene Immunsystem beruht auf bei Geburt bereits vorhandenen Abwehrmechanismen, die ohne Kontakt zu spezifischen Erregern aktiv sind. Das erworbene Immunsystem dagegen muss erst durch antigenpräsentierende Zellen der angeborenen Immunantwort aktiviert werden. (Lee et al., 2007)

Bei der Pathogenese des KS spielen sowohl das angeborene als auch das erworbene Immunsystem eine wichtige Rolle (Schulte et al., 2009).

Die Aktivierung des angeborenen Immunsystems wird bereits zu einem frühen Zeitpunkt des Verlaufs anhand der hohen Konzentrationen aktivierter Neutrophiler Granulozyten, der Interleukine (IL) 1 und 6 und des Tumornekrosefaktors (TNF) deutlich. (Matsubara et al., 2005)

Bei einer Erkrankung mit dem KS kommt es ebenso zur Aktivierung des adaptiven Immunsystems mit Zunahme der Effektor-Gedächtnis- und zentralen Gedächtnis-T-Zellen. (Franco et al., 2010)

In dem bereits oben beschriebenen Mausmodell zum KS zeigte sich darüber hinaus, dass T-Zellen für die Induktion einer Koronararteriitis erforderlich sind, B-Zellen jedoch nicht. (Schulte et al., 2009)

Eine wichtige Funktion erfüllen zudem insbesondere T-regulatorische Zellen (Tregs), denen ein positiver Effekt auf die Modulation der inflammatorischen Immunantwort zugesprochen wird. Zum einen lässt die selbstlimitierende Natur des KS vermuten, dass Tregs pro-inflammatorische pathogene Effektor-T-Zellen abschwächen und somit zu einem Abklingen der Symptome beim KS beitragen, zum anderen wurde nachgewiesen, dass deren Anzahl durch die IVIG-Therapie maßgeblich erhöht wird und Tregs somit vermutlich im Zusammenhang mit der Therapiewirkung stehen. (Franco et al., 2010) (mehr dazu siehe Kapitel 4.7.1)

Trotz der detailreichen Erkenntnisse über das Verhalten der Immunzellen bleibt weiterhin die Frage, ob dieses eine Reaktion auf die bereits erwähnten Krankheitserreger darstellt oder auf anderweitigen Mechanismen basiert (Hedrich et al., 2018).

4.7 Therapie des Kawasaki-Syndroms

Das Ziel der Therapie in der akuten Phase ist die Entzündung zu vermindern und eine Schädigung und auch Thrombosierung von Gefäßen, vor allem den Herzkranzgefäßen, zu verhindern (Newburger et al., 2016).

4.7.1 Therapie mit Immunglobulinen

Therapeutische intravenöse Immunglobuline (IVIg) werden aus polyklonalen Immunglobulinen der Klasse G (IgG) hergestellt, welche aus gepoolten Plasmaproben von mehreren tausend gesunden Spendern gereinigt werden (Kaufman et al., 2015).

Seit den 1950er Jahren wurden IgG bereits als wirksame Therapie bei Immundefizienz durch einen Mangel an Gammaglobulinen (z.B. Agammaglobulinämie) entdeckt (Bruton, 1952).

1981 beschrieben dann Imbach et.al erstmals eine anderweitige erfolgreiche Verwendung von Immunglobulinen: die Erhöhung der Thrombozytenzahl bei Patienten mit einer idiopathischen thrombozytopenischen Purpura nach der Gabe von polyklonalen Immunglobulinen. (Imbach et al., 1981).

Da eine Immunmodulation als Grund für die positive Auswirkung der Therapie angenommen wurde und die Schäden der Kawasaki Erkrankung durch eine überschießende Immunreaktion entstehen, untersuchten Furosho et. al Gammaglobuline als Therapie für das Kawasaki-Syndrom. Es zeigte sich bei der Gruppe, die mit Gammaglobulinen therapiert wurde, gegenüber einer Kontrollgruppe, welche Aspirin erhielt, eine kürzere Fieberdauer und eine kürzere Dauer positiver CRP-Werte. Aneurysmata wurden in 17% der Kontrollgruppe beobachtet, in der Gruppe, die Gammaglobuline erhielt, entwickelten sich bei keinem Patienten Aneurysmata. Trotz fehlender Erklärung der positiven Effekte

von Gammaglobulinen auf den Verlauf des Kawasaki-Syndroms konnte ein anti-inflammatorischer Effekt angenommen werden. (Furusho et al., 1983)

Auch Leung et al. beschäftigten sich mit der Pathogenese des Kawasaki-Syndroms und den Auswirkungen der Therapie mit Immunglobulinen. Sie wiesen eine erhöhte Expression von Antigenen endothelialer Zellaktivierung (Endothel-Leukozyten-Adhäsionsmolekül-1 und interzelluläres Adhäsionsmolekül-1) mittels Immunperoxidase-Färbung bei Patienten mit dem KS nach und beschrieben eine erhöhte Produktion von Interleukin-1-beta und Tumor-Nekrose-Faktor. Nach einer Infusion mit Immunglobulinen ließ sich bei einem Großteil der Patienten keine Endothelaktivierung mehr nachweisen. Auch die Interleukin-1-Werte zeigten sich bei den meisten Patienten nach der Therapie rückläufig. (Leung et al., 1989)

Natürliche Killerzellen weisen eine hohe Affinität zu Endothelzellen auf (Aronson et al., 1988), womit sie in Verbindung mit dem obig beschriebenen Zusammenhang zwischen der Pathogenese des KS und einer Aktivierung von Endothelzellen von großem Interesse für weitere Untersuchungen sind.

Aus diesem Grund untersuchten Finberg et al. den Effekt der intravenösen Immunglobulin-Gabe auf natürliche Killerzellen. Sie beschrieben nach der Gabe von hochdosierten intravenösen Immunglobulinen einen Anstieg der Aktivität von Natürlichen Killerzellen und der Anzahl von zirkulierenden CD16+ Zellen. CD 16+ Zellen interagieren mit der Oberfläche von Endothelzellen, verstärkt wird dies von Interleukin-2. Finberg et al. erwägen als mögliche Ursache für die Wirkung von der IVIG-Therapie eine Demargination und somit Auftreten von Natürlichen Killerzellen in der peripheren Zirkulation, welche zuvor mit der Oberfläche aktivierter Endothelzellen verbunden waren. Die Freisetzung von NK-Zellen aus dem entzündlichen Milieu der Endothelzelloberfläche könnte zu einer Abnahme der Zytokinproduktion durch diese Zellen führen. Dies könnte eine Facette der entzündungshemmenden Wirkung der IVIG-Verabreichung darstellen. (Finberg et al., 1992)

Eine weitere Überlegung zum Wirkmechanismus von Immunglobulinen präsentieren Burns und Franco. Durch die Gabe von IVIG vermindern sich die

Symptome wie Fieber, Exanthem und Konjunktivitis oftmals rasch. Vergleichbar mit dem schnellen Ansprechen auf die Therapie ist das Verschwinden des Ausschlags bei Scharlach Patienten während der Gabe von Anti-Streptokokken Antiserum. Hieraus ergibt sich die Vermutung, dass ein Mechanismus der IVIG-Therapie durch die Neutralisation eines Toxins Wirkung zeigt. Die Neutralisation eines konventionellen Antigens oder Superantigens ist ebenso ein potenzieller Mechanismus der IVIG-Therapie. Jedoch wäre für die exakte Erklärung das Wissen über einen kausalen Trigger für das Kawasaki-Syndrom notwendig. (Burns and Franco, 2015)

Durandy et al. erklären in ihrer Veröffentlichung verschiedene Mechanismen der Wirkungsweise von intravenösen Immunglobulinen. Sie betonen die Auswirkungen der Immunglobulin-Therapie auf verschiedene Zellen des angeborenen und adaptiven Kompartiments des Immunsystems, darunter dendritische Zellen (DCs), das Monozyten-/Makrophagen-System, Granulozyten, natürliche Killerzellen (NK), verschiedene Untergruppen von T-Zellen, insbesondere regulatorische T-Zellen (Treg), und B-Zellen. Diese wichtigen Beobachtungen können dazu beitragen, die positiven Auswirkungen von verabreichtem Immunglobulin G bei Erkrankungen zu erklären, die durch eine gestörte zelluläre Immunität verursacht werden. (Durandy et al., 2009)

Im Folgenden soll näher darauf eingegangen werden.

Die Therapie mit Immunglobulinen beeinflusst das Verhalten von dendritischen Zellen. Eine Expansion von regulatorischen T-Zellen durch den Einfluss von IVIG auf dendritische Zellen (DC) wurde beobachtet. Es wurde gezeigt, dass die Interaktion der terminalen alpha-2,6-Sialinsäurebindungen von IVIG mit dem C-Typ-Lektinrezeptor SIGN-R1 (bei Mäusen) oder DC-SIGN (beim Menschen) einen Anteil an der entzündungshemmenden Wirkung von IVIG einnimmt. Da eine DC-SIGN-Blockade zwar teilweise zu einer Hemmung der Treg-Expansion nach Immunglobulin-Behandlung führte, jedoch diese nicht vollständig verhinderte, scheint dieser Mechanismus nicht der einzige Aspekt in der Wirkweise von IVIG auf dendritische Zellen zu sein. (Trinath et al., 2013)

Die Auswirkungen von IVIG auf die Differenzierung, Reifung und Funktion von

dendritischen Zellen (DCs) wurden auch von Bayry et al. untersucht. Sie zeigten, dass IVIG die Differenzierung und Reifung von dendritischen Zellen in vitro hemmen und die Fähigkeit reifer dendritische Zellen aufheben, bei Aktivierung Interleukin-12 (IL-12) abzusondern, während sie die IL-10-Produktion erhöhen. Die durch IVIG induzierte Herunterregulierung ko-stimulatorischer Moleküle (wie CD86, CD80 und CD40) in Verbindung mit der Modulation der Zytokinsekretion führte zur Hemmung der Aktivierung und Proliferation autoreaktiver und alloreaktiver T-Zellen. Die Modulation von Reifung und Funktion dendritischer Zellen durch IVIG ist laut Bayry et al. von potenzieller Bedeutung für seine immunmodulatorische Wirkung bei der Kontrolle spezifischer Immunantworten bei Autoimmunerkrankungen, Transplantationen und anderen immunvermittelten Erkrankungen. (Bayry et al., 2003)

Welche Auswirkung die Gabe von Immunglobulinen auf die T-Zellen hat, untersuchten Kessel et al. In ihrer Studie analysierten sie, ob IVIG (in vitro) die Expression von TGF-beta, IL-10 und dem Transkriptionsfaktor FoxP3 in T-regulatorischen Zellen (Treg-Zellen) erhöhen kann und ob IVIG die suppressiven Eigenschaften dieser Zellen verstärken. Es wurden CD4(+)-T-Zellen von zwölf gesunden Personen in Anwesenheit oder Abwesenheit von IVIG bzw. humanem Kontroll-IgG kultiviert. Die Anwesenheit von IVIG mit Treg-Zellen in der Kultur erhöhte signifikant die Expression von intrazellulärem TGF-beta, IL-10 und FoxP3 auf CD4(+)-CD25(high)-Treg-Zellen im Vergleich zu Zellen, die allein oder mit humanem Kontroll-IgG gezüchtet wurden. Darüber hinaus wurde die Produktion von TNF-alpha durch stimulierte CD4(+)-T-Zellen allein oder in Kultur mit CD25(+) allein oder zusammen mit IVIG untersucht. Die suppressive Wirkung von CD4(+)-CD25(+)-T-Zellen, die sich in einer Abnahme der TNF-alpha-Produktion durch stimulierte CD4(+)-CD25(-)-Zellen (Effektor-T-Zellen) zeigte, wurde durch die Zugabe von IVIG zur Zellkultur noch verstärkt. Die Publikation erklärt hiermit einen zusätzlichen Mechanismus, durch den IVIG die Selbsttoleranz aufrechterhalten und die immunvermittelte Entzündung verringern kann. (Kessel et al., 2007)

Ein weiteres Kompartiment des Immunsystems, welches durch eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen beeinflusst wird, ist das Monozyten-

/Makrophagensystem. (Durandy et al., 2009)

Um die Wirkung von IVIG auf Makrophagen zu untersuchen, wurde von Kozicky et al. die Zytokinproduktion von LPS-aktivierten Makrophagen mit und ohne Gabe von IVIG verglichen. Es zeigte sich, dass die Immunglobuline eine erhöhte Produktion von Interleukin-10 hervorriefen im Vergleich zur alleinigen LPS-Stimulation. Außerdem zeigte sich eine verminderte Produktion des proinflammatorischen Interleukin-12/23p40. (Kozicky et al., 2015)

Der exakte Mechanismus, wie IVIG ihre Wirkung ausüben ist am ehesten vielschichtig. Eine Publikation von Schwab und Nimmerjahn, welche sich mit dieser Fragestellung beschäftigt, erbringt weitere Erkenntnisse. Sie untersuchten den Wirkmechanismus von IVIG im Zusammenhang mit den Immunglobulin G bindenden Fcy-Rezeptoren (FcyRs). Die Familie der FcyRs besteht aus mehreren aktivierenden Rezeptoren (FcyRIA, FcyRII A und C, FcyRIII A und B) und einem hemmenden Rezeptor (FcyRIIB) und diese Rezeptoren werden von den meisten Zellen des angeborenen Immunsystems exprimiert. Sowohl Fab- als auch Fc-abhängige Pfade werden in der Publikation erklärt: Das Fab-Fragment des Immunglobulins kann die Abtötung von Zielzellen durch antikörperabhängige Zytotoxizität (ADCC), die Blockade von Zell-Zell-Interaktionen, eine Neutralisierung von Zytokinen und Autoantikörpern sowie das Abfangen der Anaphylatoxine C3a und C5a bewirken. (Schwab and Nimmerjahn, 2013)

Der Fc-abhängige Wirkmechanismus von IVIG wird durch eine Blockierung der Immunkomplexbindung an Fcy-Rezeptoren (FcyRs), die Modulation der dendritischen Zellaktivierung über FcyRIII und die Modulation der aktivierenden und hemmenden FcyR-Expression auf Effektorzellen des angeborenen Immunsystems und B-Zellen erklärt. (Schwab and Nimmerjahn, 2013)

Die Modulation umfasst, um eine antiinflammatorische Wirkung zu erzielen, das Hochregulieren des hemmenden FcyRIIB und/oder die Blockierung von aktivierenden FcyRs (Nimmerjahn and Ravetch, 2007).

Zusammenfassend lässt sich eruieren, dass kein einzelner Mechanismus, sondern ein hochkomplexes Zusammenspiel aus verschiedenen Interaktionen für die positiven Auswirkungen von IVIG verantwortlich ist.

4.7.2 Therapie mit Acetylsalicylsäure

ASS wird schon seit vielen Jahren in der Behandlung des KS verwendet. Obwohl es in hohen Dosen eine antiinflammatorische Wirkung zeigt und in niedrigen Dosen eine Hemmung der Thrombozytenaggregation, konnte in einer Studie von Akagi et al. keine Änderung in der Entstehung von Pathologien an den Koronararterien gezeigt werden. (Akagi et al., 1990)

Die Dosierung unterscheidet sich zwischen den unterschiedlichen Fachgesellschaften. Während der akuten Phase der Erkrankung wird ASS einmal alle sechs Stunden verabreicht. In den USA sind für die Tagesgesamtdosis 80-100mg/kg/d vorgesehen, in Europa und Japan nur 30-50mg/kg/d. (McCrindle et al., 2017)

Auch die Dauer der Hochdosis ASS-Therapie variiert je nach klinischen Erfahrungswerten. In Deutschland wird laut Leitlinie die Dosis reduziert, sobald ein Patient 48-72 Stunden afebril war. (Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V., 2019, November 27)

In anderen Gebieten wird die Hochdosis-ASS-Therapie unabhängig von der Körpertemperatur noch bis zum 14.Tag der Erkrankung fortgeführt. (McCrindle et al., 2017)

Nach der Dosisreduktion liegt die tägliche ASS-Dosis bei 3-5mg/kg/d und wird so lange fortgeführt bis nach 6-8 Wochen eine echokardiographische Kontrolle durchgeführt wird. Hier wird entschieden, ob es weiterhin notwendig ist, einen Thrombozytenaggregationshemmer einzunehmen. Bei Kindern, die im Verlauf der Erkrankung Auffälligkeiten an den Koronararterien entwickeln, muss die Therapie mit ASS je nach Befund weiterhin fortgeführt werden. (McCrindle et al., 2017)

Therapieschema:

Die Therapie mit intravenösen Immunglobulinen wird mit 2g/kg Körpergewicht über 10-12 Stunden dosiert. Die Menge des Aspirins beträgt in Deutschland 30-50mg/kg Körpergewicht pro Tag. Nach 48-72h Fieberfreiheit ist eine Dosis von 3-5mg/kg Körpergewicht angemessen. (Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V., 2019, November 27)

Der pharmakologische Effekt von ASS in Abhängigkeit der Dosierung nach Burns et al.:

- 3-5mg/kg/d: Thrombozytenaggregationshemmung
- 30-50mg/kg/d: fiebersenkende Wirkung
- 80-100mg/kg/d: entzündungshemmende Wirkung

(Burns, 2017)

Reye Syndrom

Das Reye Syndrom ist eine gefürchtete Komplikation bei Kindern unter der Therapie mit Salicylaten, vor allem wenn zeitgleich ein Virusinfekt mit Varizellen oder Influenza vorliegt. (McCrindle et al., 2017)

Es verläuft in 30-40% tödlich aufgrund einer Dysfunktion des Hirnstamms. Die zugrunde liegende Pathologie ist eine diffuse Schädigung der Mitochondrien. (Schrör, 2007)

Es gibt Einzelfälle, bei denen unter der Behandlung von ASS im Rahmen des KS ein Reye-Syndrom auftrat (Wei et al., 2005).

Um das Risiko dieser sehr seltenen Komplikation zu minimieren, wird von der „American Heart Association“ empfohlen, dass Kinder mit akutem KS während der Influenza Saison eine inaktivierte Influenza Impfung erhalten sollten, wenn sie noch nicht immunisiert sind. Bei den Patienten, die über einen langen Zeitraum ASS einnehmen müssen, sollte über eine jährliche inaktivierte Influenzaimpfung nachgedacht werden. (McCrindle et al., 2017)

4.7.3 Nicht-Ansprechen auf Standardtherapie mit IVIG und ASS

10-20% der Patienten entfiebern nicht innerhalb der angestrebten Zeit auf die initiale Gabe von Immunglobulinen und benötigen eine zusätzliche Therapie (Uehara et al., 2008).

Persistierendes Fieber mindestens 36 Stunden nach der vollständigen Gabe der ersten IVIG-Infusion wird von der American Heart Association (AHA) als IVIG-Resistenz definiert (McCrindle et al., 2017).

Einige Studien verwendeten 24 oder 48 Stunden anstatt 36 Stunden ausbleibende Entfieberung als Kriterium für eine IVIG-Resistenz (Song, 2019).

Die deutsche Leitlinie definiert eine Therapieresistenz bei persistierendem Fieber 36 Stunden nach der ersten Immunglobulin-Gabe (Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V., 2019, November 27).

Einige Autoren verwendeten als Terminus IVIG-refraktäres anstatt -resistentes KS (Song, 2019).

In unserer Studie sprechen wir von Nicht-Ansprechen auf die erste IVIG-Gabe. Ein Großteil der Patienten spricht anschließend auf eine zweite Gabe von Immunglobulinen an.

Die Gruppe von Erkrankten, die nicht auf die erste IVIG-Gabe im Sinne einer Entfieberung reagiert, besitzt ein höheres Risiko für die Ausbildung von Aneurysmata. (Burns et al., 1998)

Es wurden einige Studien zur Vorhersage des Nicht-Ansprechens auf eine initiale IVIG-Gabe durchgeführt. Zusammengefasst wurden der Kobayashi Score, die Egami-Kriterien und die Sano Kriterien in einer Publikation von Shashaani et al. und deren Anwendung bei iranischen Kindern wurde geprüft. Diese Scores beschreiben verschiedene Parameter, um das Risiko eines Nicht-Ansprechens auf die initiale IVIG-Gabe und damit verbunden einer erhöhten Inzidenz von Koronaraneurysmata im Vorhinein zu bestimmen. (Shashaani et al., 2020)

Tabelle 1 Detailansicht der Risikoscores von Kobayashi, Egami und Sano

	Variable	Cut-off-Wert	Punktwert	High-risk
Kobayashi Score				≥ 5 Punkte
	Natrium im Serum	≤ 133 mmol/l	2	
	Initialer Therapiebeginn	≤ 4 Krankheitstage	2	
	AST	≥ 100 IU/l	2	
	Anteil an Neutrophilen	≥ 80%	2	
	CRP	≥ 10 mg/dl	1	
	Alter	≤ 12 Monate	1	
	Thrombozytenzahl	≤ 300 000/mm ³	1	(Kobayashi, 2006)
Egami Score				≥ 3 Punkte
	Alter	< 6 Monate	1	
	Krankheitstage	< 4 Tage	1	
	Thrombozytenzahl	≤ 300 000/mm ³	1	
	CRP	≥ 8mg/dl	1	
	ALT	≥ 80 IU/l	2	(Egami et al., 2006)

Sano Score				≥ 2 Punkte
	CRP	≥ 7 mg/l	1	
	Bilirubin	≥ 0,9 mg/l	1	
	AST	≥ 200 IU/l	1	(Sano et al., 2007)

Der Kobayashi Score wurde anhand von Daten japanischer Kinder erstellt. Er besagt, dass ein erniedrigter Natriumspiegel im Serum, initialer Therapiebeginn nach höchstens vier Tagen Fieber, ein erhöhter Anteil von Neutrophilen im Differenzialblutbild über 80%, ein erhöhtes CRP, das Alter ≤12 Monate und ein niedrige Anzahl an Thrombozyten das Risiko für ein Nichtansprechen der Therapie erhöht. (siehe **Tabelle 1**) (Kobayashi, 2006)

Die Kriterien von Egami beschreiben eine Assoziation zwischen einem Nicht-Ansprechen auf intravenöse Immunglobuline und dem Alter (< 6 Monate), der Behandlung mit Immunglobulinen vor dem vierten Krankheitstag, einer niedrigen Thrombozytenzahl und erhöhten Laborwerten bei der ALAT und dem CRP-Wert. (Egami et al., 2006)

Laut Sano et al. stellen ein erhöhter CRP-Wert, ein erhöhter Bilirubinwert im Serum und eine erhöhte ASAT-Konzentration Risikofaktoren für ein Nicht-Ansprechen auf eine einmalige IVIG-Gabe dar. (Sano et al., 2007)

Laut der Übersichtsarbeit von Shashaani et al. sind die Kriterien initialer Therapiebeginn nach höchstens vier Tagen Fieber, Alter ≤ 12 Monate und ein erhöhter CRP-Wert im Serum (CRP ≥ 8mg/dl) entscheidend für den Unterschied zwischen Therapieansprechen und Nicht-Ansprechen. (Shashaani et al., 2020)

Alle drei Scores wiesen eine niedrige Sensitivität und einen niedrigen positiven und negativen prädiktiven Wert auf. Der Kobayashi und der Egami Score zeigten eine mittelgradige Spezifität, der Sano Score dagegen bewies in der Studie eine gute Spezifität. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Kobayashi,

Egami und Sano Score in Patienten mit und ohne Koronararterienbeteiligung. Alle drei Methoden zum Versuch der Risikostratifizierung von Kindern mit KS konnten die meisten low-risk Patienten identifizieren. Die high-risk Patienten jedoch, die von einer frühen und aggressiven Therapie profitieren würden, blieben zumeist unerkannt. (Shashaani et al., 2020)

Eine Diskussion über das Ansprechen auf eine zweite Dosis Immunglobuline findet in den drei oben beschriebenen Scores nicht statt.

4.7.4 Therapie mit Kortikosteroiden

Die Verwendung von Kortikosteroiden stellt eine gängige Therapieoption in der Behandlung von Vaskulitiden dar (Schnabel and Hedrich, 2018).

Auch wurden zahlreiche Studien über die Verwendung von Kortikosteroiden in der Behandlung des akuten Kawasaki-Syndroms durchgeführt.

Bei der Testung einer alleinigen Verwendung von Prednisolon zeigte sich eine hohe Inzidenz von Koronararterienaneurysmata. (Kato et al., 1979)

In der Studie von Kobayashi et al. wurden retrospektiv Daten von Kindern mit dem KS analysiert, welche IVIG oder IVIG plus Prednisolon erhielten. Es wurden jeweils für low-risk und high-risk Patienten (eingeteilt anhand des Kobayashi-Scores) das Outcome bezüglich Abnormalitäten der Koronararterien beurteilt und zwischen den beiden Therapiegruppen verglichen. Unter den low-risk Patienten (Score 0-4 Punkte) zeigte sich das Outcome bezüglich des klinischen Zustandes und der Koronararterien bei beiden Therapieformen ähnlich, es war demnach kein deutlicher Vorteil einer Kombinationstherapie mit IVIG und Prednisolon erkennbar. Bei den high-risk Patienten (5 Punkte und mehr) dagegen kam es im Gegensatz zur Gruppe IVIG plus Prednisolon in der Gruppe mit der alleinigen IVIG-Therapie vermehrt zu einem Nicht-Ansprechen der Therapie (47,3% vs. 8,3%) und Komplikationen an den Koronararterien (18,1% vs. 6,3%). Insgesamt wurde festgestellt, dass japanische Kinder mit einer höheren Risikostratifizierung bezüglich eines initialen Nicht-Ansprechens auf IVIG und hinsichtlich einer Koronararterienbeteiligung von einer kombinierten Therapie aus IVIG plus Prednisolon profitieren. (Kobayashi et al., 2009)

4.7.5 Erweiterte Therapieoptionen

Wie oben beschrieben, gibt es Patienten, die nicht ausreichend auf die erste Immunglobulin-Gabe reagieren und anhaltendes oder rezidivierendes Fieber zeigen (Newburger, 2017). Für das weitere Vorgehen bei diesen Patienten gibt es verschiedene Möglichkeiten, die im Folgenden beschrieben werden.

Zweite IVIG-Gabe: Bereits 1993 kamen Sundel et al. zu dem Schluss, dass eine erneute Immunglobulin-Gabe bei anhaltendem Fieber nach der ersten Immunglobulin-Infusion den klinischen Verlauf verbessern kann (Sundel et al., 1993). In einer Publikation von Durongpisitkul et al. erwähnen die Autoren den unterschiedlichen Zeitpunkt einer zweiten Gabe von Immunglobulinen, wobei Therapiekonzepte mit einmaliger Gabe bei persistierendem Fieber früher eine zweite Gabe initiierten als solche, bei denen die erste IVIG-Dosis über mehrere Tage aufgeteilt wurde (Durongpisitkul et al., 2003). In unserer Studie wurde die Therapie wie oben geschildert leitliniengerecht als einmalige Infusion verabreicht und eine zweite IVIG-Gabe wird in der deutschen Leitlinie bei persistierendem Fieber 36 Stunden nach der ersten Therapie empfohlen (Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V., 2019, November 27).

Infliximab: Die Verabreichung des chimären Antikörper gegen TNF-alpha wird nur in IVIG-resistenten Fällen diskutiert. Son et al. verglichen in einer Studie bei IVIG-resistenten Patienten den Unterschied der Behandlung mit Infliximab versus die zweite Gabe von IVIG. Die Gruppe, die eine Therapie mit Infliximab erhielt, wies eine schnellere Entfieberung und einen kürzeren stationären Aufenthalt auf. Der Therapieerfolg hinsichtlich der Koronararterien und auch die Nebenwirkungen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen. (Son et al., 2011)

Anakinra: Interleukin-1 (IL-1) ist ein proinflammatorisches Zytokin, das von Endothelzellen, glatten Muskelzellen und Makrophagen produziert wird. Es ist ein wichtiger Regulator einer komplexen humoralen und zellulären Entzündungsreaktion. (Heydari et al., 2021)

Laut aktueller Evidenzlage stellt der IL-1 Rezeptorantagonist Anakinra eine effektive Therapieoption beim Kawasaki-Syndrom dar und sollte bei einer Therapieresistenz auf die erste Dosis IVIG in Betracht gezogen werden, insbesondere bei einer bereits bestehenden Schädigung der Koronararterien. (Ferrara et al., 2020)

Denn Interleukin-1 spielt eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der Gefäßentzündung und der Entwicklung koronarer Läsionen. In der Publikation von Berda-Haddad et al. wurde herausgearbeitet, dass Endothelzellen durch stressinduzierte Apoptose Mikropartikel der Membran freisetzen. Diese tragen zum Auslösen von proinflammatorischen Signalen bei. Es werden zwei Gruppen von Partikeln unterschieden: eine Gruppe setzt sich aus Membranzusammen und enthält keine DNA oder Histone, die andere Population besteht aus größeren apoptotischen Partikeln, welche Fragmente des Zellkerns und Histone beinhalten, sogenannte apoptotische Körper. Die endothelialen Mikropartikel beinhalten nach den Untersuchungen von Berda-Haddad et al. weder Interleukin-1-alpha, noch induzieren sie in vitro neutrophile Chemokine. Im Gegensatz dazu besitzen die großen apoptotischen Körper sowohl die IL-1-alpha Vorstufe als auch die reife Form. In vitro induzieren diese apoptotischen Körper IL-1-alpha abhängig die Ausschüttung des Monozyten-chemotaktischen Protein-1 und IL-8. Zur Überprüfung dieser Befunde in vivo wurde eine Injektion dieser apoptotischen Körper in die Peritonealhöhle von Mäusen durchgeführt. Es ergab sich eine Erhöhung von Chemokinen, die Neutrophile induzieren. Dies konnte durch die Behandlung mit einem IL-1-Rezeptorantagonisten vor der Injektion der apoptotischen Körper verhindert werden. (Berda-Haddad et al., 2011)

Auch Dusser et al. schreiben von einer Schlüsselrolle der Interleukin-1-Signalübertragung bei der Pathogenese der Vaskulitis des KS. Einmal aktiviert, lösen IL-1 α und IL-1 β ein lokales proinflammatorisches Milieu aus, das eine Gefäß-erweiterung hervorruft und Monozyten und Neutrophile an Stellen anlockt, die Gewebeschäden und Stress verursachen. Sowohl IL-1 α als auch IL-1 β lösten im *Lactobacillus casei*-Zellwandextrakt-Mausmodell nachweislich eine Myokarditis und die Bildung von Aneurysmata aus. Beides konnte durch eine IL-1-Blockadebehandlung erfolgreich verbessert werden. (Dusser and Koné-Paut, 2017)

In dem Review von Ferrara et al. wurden die wenigen Publikationen zur Verwendung von IL-1-Rezeptorantagonisten zusammengefasst. Es zeigte sich bei fast allen Patienten eine klinische Verbesserung und es wurden keine relevanten Nebenwirkungen beschrieben. Vor allem bei Patienten mit Koronararterienbeteiligung fassten Ferrara et al. zusammen, sollte Anakinra nach einer unzureichenden Wirkung der ersten IVIG-Infusion in Betracht gezogen werden. (Ferrara et al., 2020)

4.8 Kawasaki im Zusammenhang mit COVID-19

Ein neuartiges Coronavirus (SARS-CoV-2) wurde im Dezember 2019 in Wuhan, China, identifiziert und löste eine weltweite Pandemie aus (Dionne et al., 2022). In der Anfangszeit der Pandemie wurde angenommen, dass SARS-CoV-2-infizierte Kinder in der Regel wenig beeinträchtigt sind und nur einen leichten Infekt der oberen Atemwege ausprägen. (Ludvigsson, 2020)

Eine der ersten Publikationen, die auch Ausnahmen zu diesen milden Verläufen der Infektion mit SARS-CoV-2 beschrieben, wurde von Riphagen et al. im Mai 2020 veröffentlicht. In Großbritannien wurden zu diesem Zeitpunkt vermehrt neue Symptommuster im Zusammenhang mit SARS-CoV-2-Infektionen in den pädiatrischen Kliniken festgestellt. (Riphagen et al., 2020)

Es zeigten sich Fälle von Kindern mit einem schweren Entzündungssyndrom mit einigen dem Kawasaki-Syndrom ähnlichen Symptomen und/oder Merkmalen eines toxischen Schocks als mutmaßliche postinfektiöse Komplikation einer SARS-CoV-2-Infektion (Dionne et al., 2022).

Klinisch hatten diese Kinder persistierendes Fieber, Hautausschlag, Konjunktivitis, Ödeme, Gliederschmerzen und gastrointestinale Symptome und erlitten zum Teil im Verlauf einen vasoplegischen Schock. Es kam zum Einsatz von Noradrenalin und Milrinon zur hämodynamischen Unterstützung. (Riphagen et al., 2020)

In Bergamo, Italien, wurde ebenso eine enorme Zunahme der Kawasaki-ähnlichen Fälle beobachtet. Auch dort benötigte ein großer Anteil der Patienten

inotrope Medikation oder Volumentherapie aufgrund einer Hypotension. (Verdoni et al., 2020)

Diese neue pädiatrische Erkrankung wurde daraufhin im Vereinigten Königreich als „*Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome temporally associated with SARS-CoV-2*“ (PIMS-TS) und von den U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als „*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*“ (MIS-C) bezeichnet. Es gibt Unterschiede in der Definition, wobei die Begriffe oft als Synonym verwendet werden. (Dionne et al., 2022).

Die Definition der WHO basiert auf sechs Hauptelementen:

- das Kindes- oder Jugendalter (0-19 Jahre)
- Fieber \geq 3 Tage
- laborchemisch erhöhte Entzündungswerte (zum Beispiel CRP, BSG, Procalcitonin)
- klinische Zeichen von Organdysfunktion (mindestens 2 der folgenden Punkte):
 - Ausschlag, bilaterale nicht eitrig Konjunktivitis oder Anzeichen einer mukokutanen Entzündung (Mund, Hände oder Füße)
 - Hypotonie oder Schock
 - Kardiale Dysfunktion, Perikarditis, Herzklappenentzündung oder Koronaranomalien (einschließlich echokardiographischer Befunde oder erhöhter Troponin-/BNP-Werte)
 - Anzeichen einer Gerinnungsstörung (verlängerte PT oder PTT, erhöhte D-Dimere)
 - Akute gastrointestinale Symptome (Diarrhöe, Erbrechen oder Bauchschmerzen)
- keine andere offensichtliche mikrobielle Ursache für die Entzündung, einschließlich bakterieller Sepsis und toxischer Schocksyndrome durch Staphylokokken/Streptokokken
- eine temporäre Verbindung zu einer COVID-19 Infektion oder Kontakt zu einer infizierten Person.

(WHO, 2020)

Das MIS-C ist eine seltene, aber schwerwiegende Erkrankung bei Kindern. Bei mehr als der Hälfte der Patienten kommt es aufgrund einer systemischen Hyperinflammation/Vasodilatation oder einer Myokardbeteiligung zur Hypotonie und zum Schock, was häufig die Aufnahme auf die Intensivstation erfordert. (Dionne et al., 2022)

Für die vorliegende Arbeit von Bedeutung sind insbesondere die Parallelen und Unterschiede der Erkrankung zum Kawasaki-Syndrom.

Nahezu die Hälfte der Patienten mit MIS-C erfüllen die Kriterien für ein komplettes oder inkomplettes KS. Aufgrund der Überschneidungen bei den Symptomen sind SARS-CoV-2-Tests und eine Expositionsanamnese oft nützlich, um ein MIS-C von einem KS zu unterscheiden. Mit zunehmender Seroprävalenz aufgrund einer Wildtyp-Infektion oder einer Impfung wird der Test jedoch im Laufe der Zeit immer weniger ein Unterscheidungsmerkmal sein. (Dionne et al., 2022)

Wie oben beschrieben stellt der Test, der eine akute SARS-CoV-2-Infektion oder eine abgelaufene Infektion bestätigt, ein Kriterium zur Bestätigung eines MIS-C dar (WHO, 2020).

Die meisten Patienten mit MIS-C (75-100 %) weisen IgG-Antikörper für SARS-CoV-2 auf, aber nur wenige werden positiv bei RT-PCR Abstrichproben getestet. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass MIS-C nicht das Ergebnis einer akuten Virusinfektion ist, sondern dass das Virus die unkontrollierte Immunreaktion bei anfälligen Kindern auslöst. (Dionne et al., 2022)

Diese Hypothese weist starke Ähnlichkeiten mit den obig beschriebenen Hypothesen zur Ätiopathogenese des KS auf.

Patienten mit MIS-C sind im Durchschnitt deutlich älter als solche mit dem KS, wobei MIS-C über das ganze Kindes- und Jugendalter in etwa ähnlich verteilt auftritt (Whittaker et al., 2020). Gastrointestinale Symptome und myokardiale Dysfunktion/Schock sind bei MIS-C ebenfalls häufiger, können aber auch beim KS auftreten, insbesondere bei den etwa 5 % der Patienten, die ein Kawasaki-Schocksyndrom entwickeln. Wichtig ist, dass das Risiko von Koronararterienkomplikationen beim MIS-C nicht nur auf Patienten mit zutreffenden Kriterien für das KS beschränkt ist, da sie bei allen Patienten mit MIS-C beschrieben worden sind. Darunter fallen auch Kinder, bei denen die Kriterien für ein MIS-C zutreffen,

nicht aber die des Kawasaki-Syndroms. (Dionne et al., 2022)

Zur Behandlung des MIS-C werden, angelehnt an das KS, intravenöse Immunglobuline (IVIG), Steroide und in refraktären Fällen Biologika wie TNF-alpha- oder IL-1-Blocker eingesetzt (Sorg et al., 2022).

Das Ansprechen auf IVIG bei Patienten mit MIS-C ist laut einem Review von Zhang et al. schlechter als bei dem KS. Die meisten Kinder mit MIS-C (etwa 20-83 %) benötigen eine zweite Dosis IVIG oder Steroide aufgrund von persistierenden Symptomen nach der ersten IVIG-Gabe. Auch Biologika wie Infliximab werden beim MIS-C häufig eingesetzt (7-80% laut Review von Zhang et al.). (Zhang et al., 2021)

In einem Review von McMurray et al. wird von einem mit 61,6% hohen Anteil von Patienten mit einem MIS-C berichtet, die eine Steroidtherapie erhielten (McMurray et al., 2020).

Auch Verdoni et al. beschreiben in ihrer Publikation einen deutlich höheren Anteil an verabreichter Steroidtherapie in den Kawasaki-ähnlichen Fällen im Zusammenhang mit SARS-CoV-2 im Vergleich zur Verwendung von Steroiden beim KS vor der Pandemie (80 vs. 16%). (Verdoni et al., 2020)

Ouldali et al. untersuchten den Einfluss der Steroidtherapie in Kombination mit IVIG versus eine alleinige IVIG-Therapie beim MIS-C auf ein Behandlungsversagen. Dieses wurde durch das Fortbestehen des Fiebers zwei Tage nach Einleitung der Erstlinientherapie oder das erneute Auftreten von Fieber innerhalb von 7 Tagen definiert. Bei denjenigen, die IVIG plus Methylprednisolon erhielten, im Vergleich zu IVIG allein, betrug die Rate an Therapieversagen 9% bzw. 51%, womit ein statistisch signifikanter Unterschied erkannt wurde. Somit zeigt sich ein vorteilhafter Verlauf der Erkrankung bei einer kombinierten Therapie mit Methylprednisolon im Gegensatz zu IVIG allein. (Ouldali et al., 2021)

5 Zielsetzung und Fragestellung dieser Arbeit

Häufig gestaltet sich die Diagnosefindung beim Kawasaki-Syndrom, insbesondere bei den inkompletten Fällen, als äußerst schwierig. Da eine zeitnahe Therapie entscheidend für den Therapieerfolg und die Verhinderung schwerwiegender Folgeerkrankungen sein kann, ergibt sich als zentrales Ziel dieser Arbeit die Erleichterung der Diagnosestellung und Therapieentscheidung auch bei inkompletten und atypischen Verläufen der Erkrankung. Die vorliegende Studie soll Fragen, die sich daraus ergeben, beantworten.

Von hoher Bedeutung ist, welche Laborparameter und welche klinischen Auffälligkeiten zusätzlich zu den Hauptkriterien als Hinweise für ein KS gewertet werden können. Ebenso von großem Interesse ist, welche epidemiologischen, klinischen und laborchemischen Unterschiede und Gemeinsamkeiten die Gruppen komplettes und inkomplettes KS aufweisen. Welche kardialen Auffälligkeiten und atypischen Organmanifestationen beim KS auftreten können und wie sie im Zusammenhang mit der Erkrankung und dem Zeitpunkt des Therapiebeginns stehen, soll erarbeitet werden.

Ein zentraler Aspekt für das Erreichen dieses Zieles ist zudem die Abgrenzung des KS zu seinen Differentialdiagnosen. Welche Erkrankungen weisen Parallelen zum Kawasaki-Syndrom auf und was kann dabei helfen diese vom KS zu unterscheiden.

6 Material und Methoden

6.1 Design der Studie

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden Daten von Patienten mit der Diagnose komplettes oder inkomplettes Kawasaki-Syndrom gesammelt. Die Patientendaten wurden aus dem Klinikinformationssystem mithilfe einer DRG-Auswertung erhoben. Es wurde eine Patientenliste mit 66 Patienten erstellt, die im Zeitraum von Januar 2015 bis März 2019 mit der Diagnose Kawasaki-Syndrom in der Kinderklinik München Schwabing oder der Kinderklinik München-Harlaching behandelt wurden. Nach Überprüfung der vorhandenen Daten auf Ein- und Ausschlusskriterien (mehr dazu siehe Kapitel 6.2) wurde händisch eine anonymisierte Patientendatenbank in Excel erstellt. Die Daten wurden für statistische Analysen in das Programm GraphPad Prism überführt und anschließend ausgewertet.

6.2 Auswahl des Patientenkollektivs

Es wurden Patienten, die von Januar 2015 bis März 2019 mit der Diagnose Kawasaki-Syndrom in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der München Klinik Harlaching und Schwabing stationär aufgenommen waren, in einer Patientenliste dokumentiert.

Darunter zählen die Fälle, bei denen ein Kawasaki-Syndrom in kompletter Ausprägung, basierend auf dem Auftreten von Fieber und mindestens vier der fünf Hauptkriterien, diagnostiziert wurde. Zudem wurden Patienten, bei denen ein inkomplettes Kawasaki-Syndrom diagnostiziert wurde, folglich neben Fieber weniger als vier Hauptkriterien zutraten, in die Studie miteinbezogen.

Insgesamt wurden 66 Patienten in die Patientenliste aufgenommen, von denen 65 in die Studie eingeschlossen wurden. Ein Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen, da die Diagnose fraglich war, erst im Nachhinein gestellt wurde und keine Daten während der akuten Phase der Erkrankung gesammelt worden waren.

Unter den 65 Kindern, die in die Studie eingeschlossen wurden, waren 31 mit der kompletten und 34 mit der inkompletten Ausprägung des Kawasaki-Syndroms. Die Informationen zu den jeweiligen Patienten wurden dem Klinikinformationssystem (SAP Deutschland) der Kinderklinik München Schwabing und Harlaching entnommen.

Es wurden so viele Informationen wie möglich aus den Arztbriefen, Laborberichten und sonstigen Befunden wie Echokardiografie, EKG, Sonografie etc. entnommen, jedoch unterschied sich aufgrund der retrospektiven Analyse je nach Patienten der Umfang der erfassten Parameter. Ein Aktenstudium für ergänzende Informationen wurde aufgrund der umfassenden elektronisch verfügbaren Daten im Hinblick auf den hohen Aufwand der Beschaffung der Akten für nicht notwendig gehalten.

Für die Beurteilung der verwendeten Laborparameter wurde zur Bewahrung der Übersicht nur je ein Grenzwert bestimmt. Dieser wurde unter Rücksichtnahme auf die Altersgruppe mit dem größten Anteil am Studienkollektiv gewählt. Für eine Aufteilung der Patienten zu verschiedenen Altersgruppen und Unterscheidung der altersspezifischen Normwerte wäre eine größere Anzahl an Patienten notwendig gewesen.

Der erste Tag mit Fieber wurde als Tag 1 der Erkrankung bewertet.

Als Beteiligung der Koronararterien wurden Aneurysmata, Dilatationen, Ektasien und Hyperechogenität gezählt und tabellarisch aufgelistet.

Es wurden soweit vorhanden folgende Variablen zu jedem Patienten erfasst:

Tabelle 2 Parameter der Studie

Variable	Ergänzung	Einheit
Alter		Jahre
Geschlecht		m/w
Monat bei Auftreten des KS		Januar bis Dezember
Aufenthaltsdauer	Dauer vom Tag der stationären Aufnahme- bis zum Tag der Entlassung	Tage
Körpertemperatur	Temperatur, die maximal gemessen wurde	Grad Celsius
Fieberdauer	Hauptkriterium	Tage
Exanthem	Hauptkriterium	Ja/Nein
Veränderung an den Extremitäten	Hauptkriterium Plantar- oder Palmarerythem, Ödeme oder Desquamation an Händen und/oder Füßen	Ja/Nein
Enanthem	Hauptkriterium Lacklippen, Erdbeerzunge, Schleimhautveränderung im oralen Bereich	Ja/Nein
Konjunktivitis	Hauptkriterium Non-exsudative Form	Ja/Nein
Lymphknoten-Schwellung	Hauptkriterium Zervikal, falls angegeben Diameter >1,5cm	Ja/Nein
Vollständigkeit der Hauptkriterien	Fieber + ≥ 4 Hauptkriterien = komplettes KS Fieber + <4 Hauptkriterien = inkomplettes KS	komplett/ inkomplett
<u>Laborwerte aus Blutproben:</u>		
Natrium	Minimaler Wert	mmol/l

CRP	Maximaler Wert	mg/l
BSG	Maximaler Wert	mm/h
Procalcitonin	Maximaler Wert	µg/l
Ig-G	Maximaler Wert	mg/dl
Ig-E	Maximaler Wert	IU/ml
IL-6	Maximaler Wert	ng/l
Thrombozyten	Maximaler Wert	/nl
Leukozyten	Maximaler Wert	/nl
Eosinophile	Maximaler Wert	/nl
Hämoglobin	Minimaler Wert	g/dl
Hämatokrit	Minimaler Wert	%
Troponin	Maximaler Wert	ng/l
BNP	Maximaler Wert	ng/l
CKMB	Maximaler Wert	µg/l
ASAT	Maximaler Wert	U/l
ALAT	Maximaler Wert	U/l
γ-GT	Maximaler Wert	U/l
Albumin	Minimaler Wert	g/dl
Fibrinogen	Maximaler Wert	mg/dl
Keimnachweis	Serologischer oder mikrobiologischer bzw. molekulargenetischer Keimnachweis	Ja/Nein
Koronararterienbeteiligung		Ja/Nein
Perikarditis		Ja/Nein
Myokarditis		Ja/Nein
Perikarderguss		Ja/Nein
Therapie	War eine Behandlung mit Immunglobulinen ausreichend oder wurde eine zweite Dosis oder	

	zusätzlich Steroide verabreicht	
Dauer bis zum Therapiebeginn	Vom ersten Fiebertag bis zur Immunglobulin-Gabe	Tage
Dauer bis zum Therapiebeginn (stationär)	Vom ersten stationären Tag bis zur Immunglobulin-Gabe	Tage
Antibiotikatherapie		Ja/Nein

6.3 Definition der Hauptkriterien

Die Hauptkriterien wurden anhand der deutschen Leitlinie (Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V., 2019, November 27) zum Kawasaki-Syndrom mit Ergänzungen aus der Beschreibung der *American Heart Association* (McCrindle et al., 2017) definiert.

Fieber:

- erhöhte Körpertemperaturen >38,5°C

Veränderungen an den Extremitäten:

- Erythema und/oder Ödeme auf den Palmar- und/oder Plantarflächen
- schmerzhafte Verhärtungen an Händen und Füßen
- Schuppungen an Fingern und Zehen, meist beginnend in der periungualen Region, oft 2 bis 3 Wochen nach dem Beginn des Fiebers

(McCrindle et al., 2017)

Exanthem:

- jegliche Art von neu aufgetretenem Hautausschlag, der nicht eindeutig einer anderen Entität zugeordnet werden kann
 - oft Stamm- und Extremitäten-betont (McCrindle et al., 2017)
 - häufig makulopapulös (Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V., 2019, November 27)

Konjunktivitis:

- bilaterale bulbäre non-exsudative Konjunktivitis (McCrindle et al., 2017)
- anteriore Uveitis (Smith et al., 1989)
- gelegentlich subkonjunktivale Hämorrhagien und punktuelle Keratitiden (McCrindle et al., 2017)

Enanthem:

- Veränderungen an der Mundschleimhaut
 - rote, trockene, rissige, blutende Lippen
 - „Erdbeerzunge“ mit prominenten fungiformen Papillen und starker Rötung
 - diffuse Rötung der oropharyngealen Mundschleimhaut(McCrindle et al., 2017)

Zervikale Lymphadenopathie:

- Lymphknotenschwellung
 - üblicherweise unilateral mit einem Diameter $\geq 1,5\text{cm}$
 - häufig das anteriore zervikale Dreieck betroffen(McCrindle et al., 2017)

6.4 Statistische Auswertung*6.4.1 Deskriptive Statistik*

Für die erhobenen Daten wurden, wenn es sich um Zahlenwerte handelte, Mittelwerte und Standardabweichungen (SD=standard deviation) angegeben. Bei graphisch auffällig breiter Streuung wurden zusätzlich Median und die Grenzwerte Minimum und Maximum bestimmt. Bei qualitativen Merkmalen wurde die Häufigkeitsverteilung dargestellt.

6.4.2 Induktive Statistik

Die Haupt- und Nebenkriterien weisen eine binominale Skalierung auf (Auftreten ja oder nein), womit sie geeignet sind für den Chi²-Test, wobei bei geringer Anzahl an angegebenen Werten und somit kleiner Stichprobengröße der Fisher's

Exact Test gewählt wurde. Hiermit wurden die Parameter auf deren stochastische Unabhängigkeit von den zwei Gruppen (komplettes KS vs. inkomplettes KS) geprüft.

Weitere binominale Merkmale in der Studie, bei denen der Chi²-Test bzw. der Fisher's Exact Test durchgeführt wurde, sind folgende: Koronararterienbeteiligung, atypische Verlaufsform mit Beteiligung anderer Organsysteme, Therapieansprechen.

Für die Durchführung der statistischen Tests bei quantitativen Zielgrößen muss die Verteilung bewertet werden. Mittels grafischer Darstellung der Werte in einem Histogramm wurde ermittelt, ob eine Normalverteilung vorliegt. Zur Überprüfung auf Korrektheit des graphisch ermittelten Ergebnisses diente der Kolmogorov-Smirnov Test (für $p > 0,05$ wurde eine Normalverteilung angenommen).

Bei normalverteilten Daten mit metrischem Skalenniveau (Laborwerte, Durchmesser der Koronararterien, stationäre Tage bis zum Therapiebeginn etc.) wurde der t-Test für unverbundene Stichproben ausgewählt. Der Test wurde zweiseitig durchgeführt.

Bei nicht-normalverteilten Daten und metrischem Skalenniveau wurde der Mann-Whitney-U Test durchgeführt.

Sowohl die deskriptive als auch die induktive Statistik wurde mit dem Programm GraphPad Prism 8 durchgeführt.

Tabelle 3 Signifikanzniveau

Symbol	p-Wert
ns= nicht signifikant	> 0,05
*	≤ 0,05
**	≤ 0,01
***	≤ 0,001
****	≤ 0,0001

7 Ergebnisse

7.1 Allgemeine Daten

Es wurden 66 Patienten im Zeitraum 2015-2019 mit der Diagnose Kawasaki-Syndrom in der Kinderklinik München Schwabing und München Harlaching behandelt. Ein Patient musste aufgrund fehlender Aufzeichnung der zu untersuchenden Informationen (s.o.) aus der Studie ausgeschlossen werden. Folglich konnten die Daten von 65 Patienten ausgewertet werden, von denen 28 weiblich und 37 männlich waren. Das Durchschnittsalter betrug 3,6 Jahre (SD 3,9) mit einem Minimum bei 2 Monaten, einem Maximum von 17,4 Jahren und einem Median bei 2,3 Jahren.

Von den 65 in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten 31 ein komplettes Kawasaki-Syndrom und 34 die inkomplette Ausprägung.

7.1.1 Geschlecht

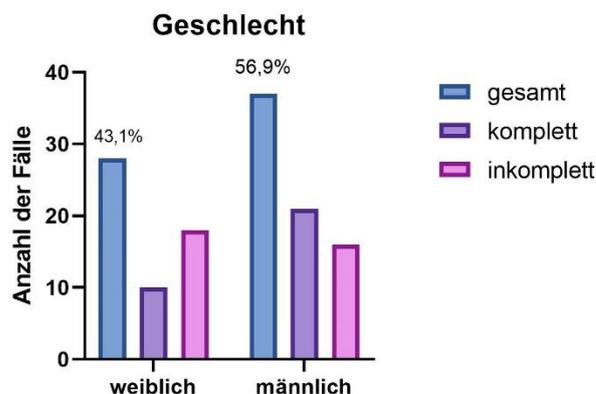


Abbildung 3 Geschlechterverteilung

Die Verteilung zwischen den Geschlechtern ergab mit 56,9% einen gesamt höheren Anteil an männlichen Patienten. Das Verhältnis weiblich zu männlich betrug gerundet 1:1,3. In der Gruppe des kompletten KS prädominierten männliche Patienten mit 67,7% (21 von 31). Im Gegensatz dazu, war in der Gruppe der inkompletten Fälle ein mit 52,9% (18 von 34) minimal größerer Anteil an weiblichen Erkrankten zu verzeichnen (siehe **Abb. 3**). Die unterschiedlichen Anteile der Geschlechter in den Gruppen KKS und IKS waren statistisch nicht signifikant bei einem p-Wert von 0,13 im Fisher's Exact Test.

7.1.2 Saisonalität

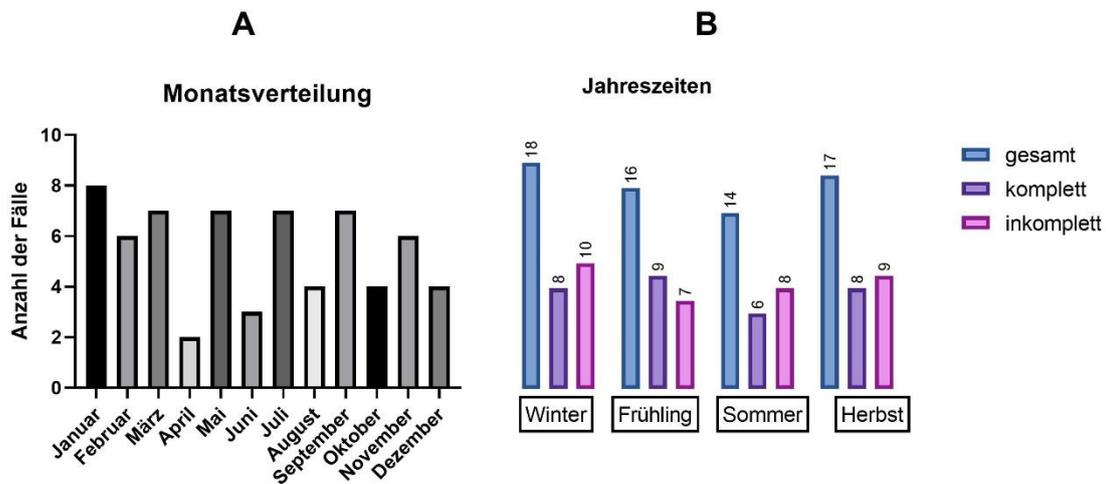


Abbildung 4 Saisonalität

Die Anzahl der Fälle mit einem KS zeigte sich im Januar mit 8 (12,3%) von 65 Fällen am höchsten. Im April hingegen wurden über die gesamte Beobachtungsdauer nur 2 Fälle in den beiden an der Studie teilnehmenden obigen genannten Münchner Kinderkliniken behandelt. Er ist somit in unserer Studie der Monat mit der geringsten Anzahl an Erkrankungen mit dem KS. Bei der Beobachtung der Häufigkeit des Kawasaki-Syndroms über das Jahr verteilt, wird ein ganzjähriges Auftreten mit leichten Schwankungen innerhalb des Jahres ersichtlich (siehe **Abb. 4A**).

Bei Betrachtung der Jahreszeiten, in denen das KS häufig auftrat, steht der Winter sowohl in der Gesamtgruppe mit 18 (27,7%) von 65 Patientenfällen, als auch in der Gruppe der inkompletten Fälle (29,4%) an erster Stelle. In der Gruppe der kompletten Fälle traf dies mit 29,0% im Frühling zu. Gesamt betrachtet ist jedoch kein bedeutender Unterschied zwischen den verschiedenen Jahreszeiten zu sehen, auch wenn im Herbst und Winter eine geringfügig höhere Fallzahl festzustellen war (siehe **Abb. 4B**).

7.1.3 Altersverteilung

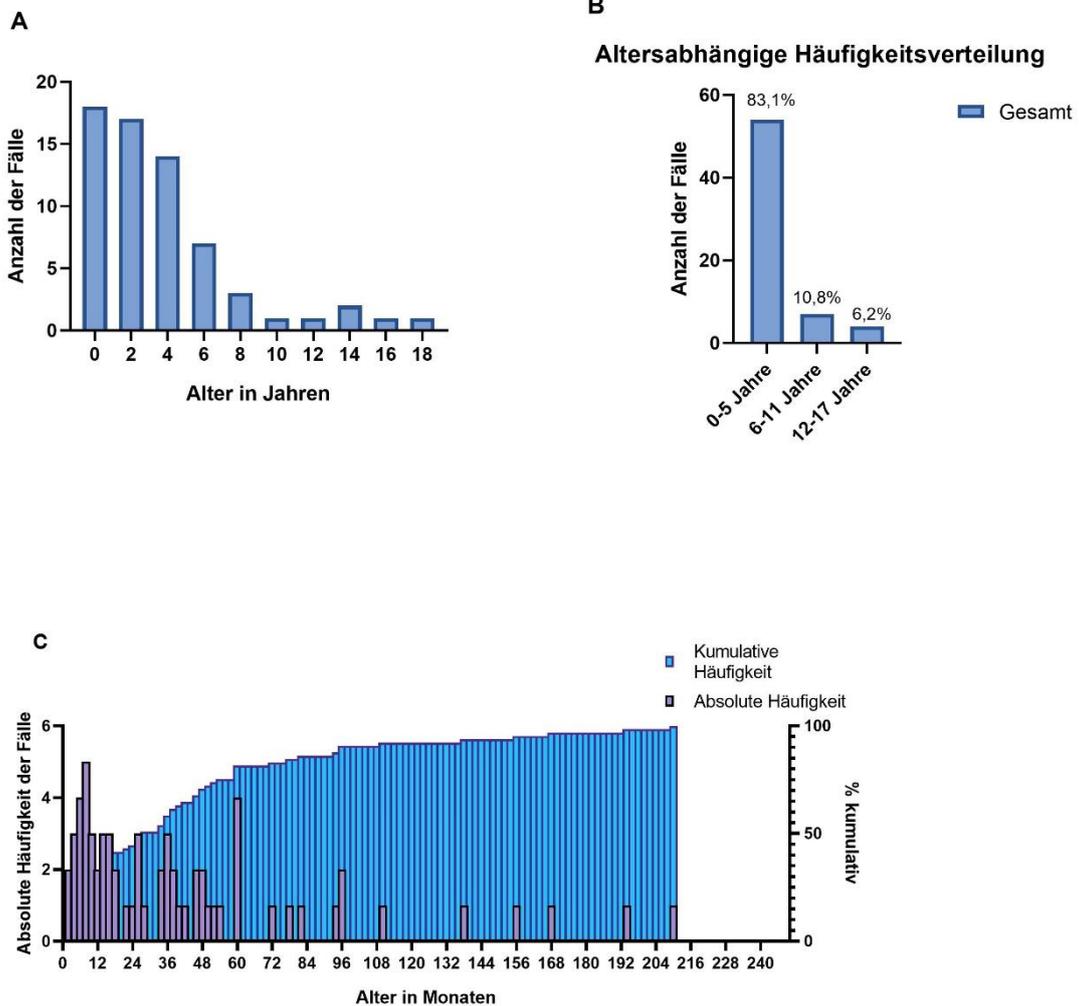


Abbildung 5 Altersverteilung

A Histogramm der Altersverteilung in Jahren

B Aufteilung in drei verschiedene Altersgruppen

C Darstellung der kumulativen Häufigkeit in % zusammen mit einem Histogramm der Altersverteilung in Lebensmonaten

Aus den erhobenen Daten wird erkenntlich, dass das KS vor allem Kinder im Alter von 0 bis 5 Jahren betrifft. Dennoch gibt es in unserer Studie einzelne Ausnahmen bis zum Alter von 17 Jahren (siehe Abbildung **5A bis C**). Bei Betrachtung der Altersstufen in ganzen Jahren ist besonders auffällig, dass 18 der 65 Patienten (27,7%) noch vor ihrem ersten Geburtstag erkrankten (siehe Abb. **5A**).

Der Anteil der Patienten bis zum Alter von fünf Jahren beträgt 83,1%. Die Altersgruppe der 6-11 Jährigen ist mit 10,8% in der Studienpopulation vertreten, die der 12-17 Jährigen mit nur 6,2% (siehe Abbildung 5B).

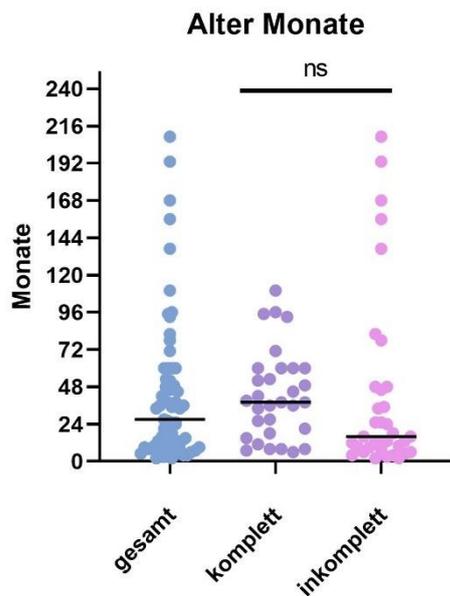


Abbildung 6 Altersvergleich der Gruppen
Eingezeichnet sind der jeweilige Median und die Signifikanz eines durchgeführten Mann-Whitney Test zum Vergleich des Erkrankungsalters bei KKS und IKS.

Hinsichtlich des Alters bei Erkrankung unterscheiden sich die beiden Studiengruppen deutlich. Der Median des Alters bei Erkrankungsbeginn befindet sich in der Gruppe der kompletten KS bei 38 Monaten, während er in der Gruppe der inkompletten KS bei nur 16 Monaten liegt.

In der Gesamtheit der Studienpopulation zeigt sich ein Median von 27 Monaten. Die Datenverteilung ist nicht normalverteilt und weist eine hohe Varianz auf, weshalb sich hier der Median zum Vergleich der Gruppen besser eignet (siehe **Abb. 5C** und **Abb. 6**). Die Differenz zwischen den beiden Gruppen wurde im Mann-Whitney-Test überprüft, konnte aber mit einem p-Wert von 0,056 nicht statistisch signifikant nachgewiesen werden.

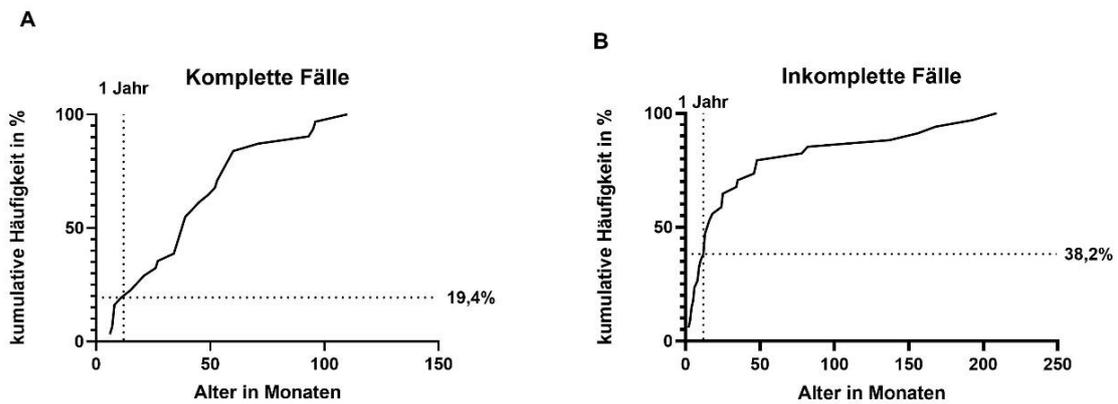


Abbildung 7 Kumulative Häufigkeit des KS in **A** Gruppe komplettes KS und **B** Gruppe inkomplettes KS

Es wurde die Altersverteilung in den beiden Gruppen (KKS und IKS) verglichen. Die Gruppe des kompletten Kawasaki-Syndroms besitzt einen mit 19,4% im Gegensatz zur Gruppe mit inkompletten Kawasaki-Syndrom (38,2%) geringeren Anteil an Patienten, die jünger als ein Jahr alt sind (siehe Abbildung 7 **A** und **B**).

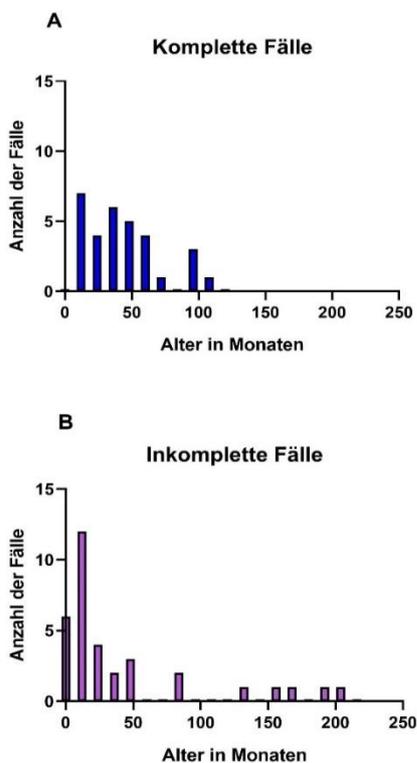


Abbildung 8 Anzahl der Fälle in Abhängigkeit vom Alter

Zudem unterscheiden sich die beiden Gruppen in der Spannweite der Altersverteilung. Die Gruppe mit KKS beinhaltet Patienten bis zu einem Alter von 110 Monaten, also ~ 9 Jahren, die Gruppe mit IKS dagegen bis zu 209 Monaten, entsprechend ~17 Jahre (siehe Abbildung 6 und 8).

Die Gruppe mit dem inkompletten KS deckt die Extreme des Altersspektrum ab, besitzt also sowohl viele sehr junge als auch für die Erkrankung sehr alte Patienten. Die Altersverteilung in der Gruppe mit KKS ist hingegen nahezu gleichmäßig in einem für das KS typischen Altersrahmen verteilt.

7.2 Hauptkriterien



Abbildung 9 Hauptkriterien des KS

A-D makulopapulöses Exanthem (**A** Stamm **B** Gesicht und obere Extremität **C** periumbilikal **D** zervikal) **E** Palmarerythem **F** Erdbeerzunge **G** gerötete aufgeplatzte Lippen (Cheilitis)

Tabelle 4 Vergleich des Auftretens der Hauptkriterien KKS vs. IKS

Hauptkriterien	Gesamt		Komplett		Inkomplett		P-Wert
	n	%	n	%	n	%	
Enanthem	43	66,2	30	96,8	13	38,2	<0,0001****
Konjunktivitis	49	75,4	29	93,6	20	58,8	0,0013**
Exanthem	48	73,8	28	90,3	20	58,8	0,0048**
Veränderungen an den Extremitäten	31	47,7	22	71,0	9	26,5	0,0005***
Lymphknotenschwellung	41	63,1	28	90,3	13	38,2	<0,0001****

Beim Vergleich des Auftretens der Hauptkriterien in den zwei Studiengruppen fällt in allen Hauptkriterien ein signifikanter Unterschied auf. Da das komplette KS durch das Vorhandensein von Fieber und mindestens vier der Hauptkriterien definiert ist, ist der große Anteil an vorhandenen Hauptkriterien in dieser Gruppe nachvollziehbar.

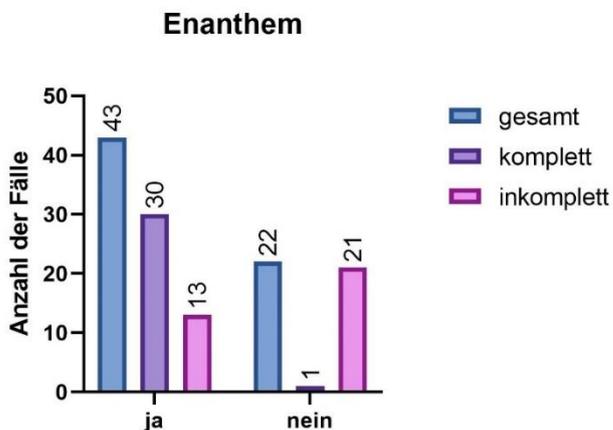


Abbildung 10 Hauptkriterium Enanthem

Am deutlichsten fällt der Unterschied zwischen den Gruppen beim Kriterium Enanthem auf. In der Gruppe mit dem kompletten KS wiesen 30 von 31 Patienten (96,8%) eine Veränderung der Mundschleimhaut auf, während bei den inkompletten Fällen dieses Kriterium nur bei 13 von 34 Patienten (38,2%) zutrif (siehe **Abb. 10**). Auch statistisch konnte diese Differenz mithilfe des Fisher's

Exact Test deutlich signifikant mit einem p-Wert von $<0,0001$ nachgewiesen werden.

Konjunktivitis

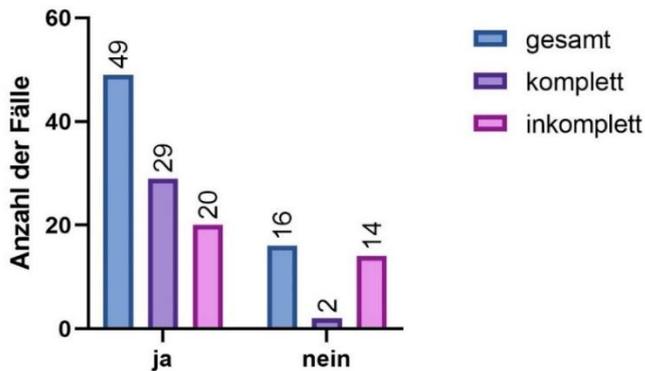


Abbildung 11 Hauptkriterium Konjunktivitis

Das gesamt häufigste Hauptkriterium war mit 75,74% (49 von 65 Patienten) die non-exsudative Konjunktivitis. In der Gruppe des kompletten Kawasaki-Syndroms wurde bei 29 von 31 (93,5%) Patienten eine non-exsudative Konjunktivitis beobachtet, in der Gruppe der inkomplett ausgeprägten Fälle bei 20 von 34 (58,8%) (siehe **Abb. 11**). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen fiel, verglichen mit den anderen Hauptkriterien geringer aus, dennoch ist mit einem p-Wert von 0,0013 eine signifikante Differenz im Fisher's Exact Test festzustellen.

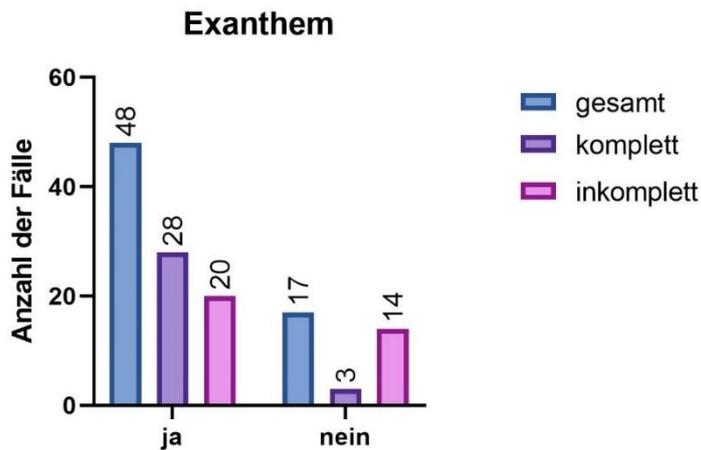


Abbildung 12 Hauptkriterium Exanthem

Bei 48 von 65 Patienten (73,8%) wurde ein Exanthem, meist stammbetont, beschrieben. Es stellt in unserer Studie somit das zweithäufigste Hauptkriterium dar. In der Gruppe mit dem KKS war es bei 28 von 31 Patienten (90,32%) zutreffend, bei der Gruppe des IKS bei 20 von 34 (58,82%). Der Fisher's Exact Test ergab auch hier ein signifikantes Ergebnis (p-Wert 0,0048) und zeigt somit einen Zusammenhang zwischen der Zugehörigkeit zur Gruppe mit dem KKS und dem Zutreffen des Hauptkriteriums Exanthem.

Veränderungen an den Extremitäten

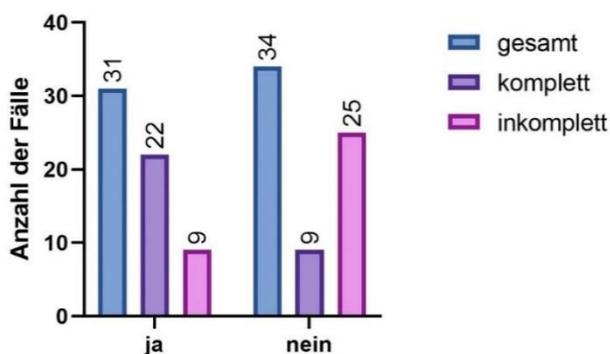


Abbildung 13 Hauptkriterium Veränderungen an den Extremitäten

Das Kriterium, welches sich in der Gesamtheit aller Patienten mit 47,7% (31 von 65 Patienten) am seltensten präsentierte, ist die Veränderung an den

Extremitäten. Hierzu wurden das Palmar- und Plantarerythem und Ödeme oder Schuppungen an den Händen und Füßen gezählt. Diese Schuppungen treten in der Regel erst nach der ersten Krankheitswoche auf und werden daher dann in der Dokumentation der stationären Fälle häufig nicht mehr erfasst. Bei 22 der 31 Patienten (70,97%) mit dem kompletten Kawasaki-Syndrom und bei 9 der 34 Patienten (26,47%) mit dem inkompletten Kawasaki-Syndrom zeigten sich Veränderungen an den Extremitäten. Bei Durchführung des Fisher's Exact Test ergab sich ein p-Wert von 0,0005.

Lymphknotenschwellung

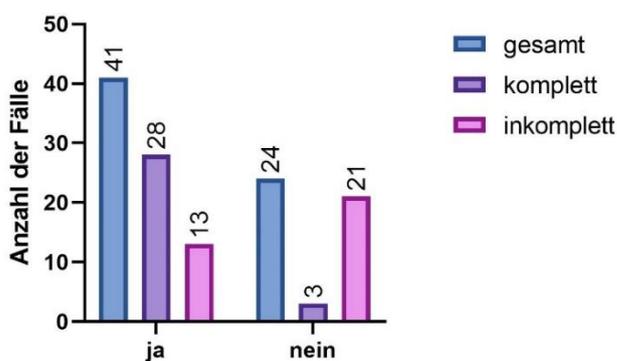


Abbildung 14 Lymphknotenschwellung

Eine Lymphknotenschwellung wurde bei 41 der 65 Patienten (63,1%) beobachtet. 28 der 31 Patienten mit einem KKS (90,3%) und 13 der 34 Patienten mit einem IKS (38,2%) wiesen klinisch eine Lymphadenopathie auf. Die Durchführung des Fisher's Exact Test zwischen den beiden Gruppen ergab einen p-Wert von <0,0001.

Im Vergleich der Gruppen sind alle Hauptkriterien signifikant höher in der Gruppe mit dem kompletten Kawasaki-Syndrom.

7.3 Nebenbefunde

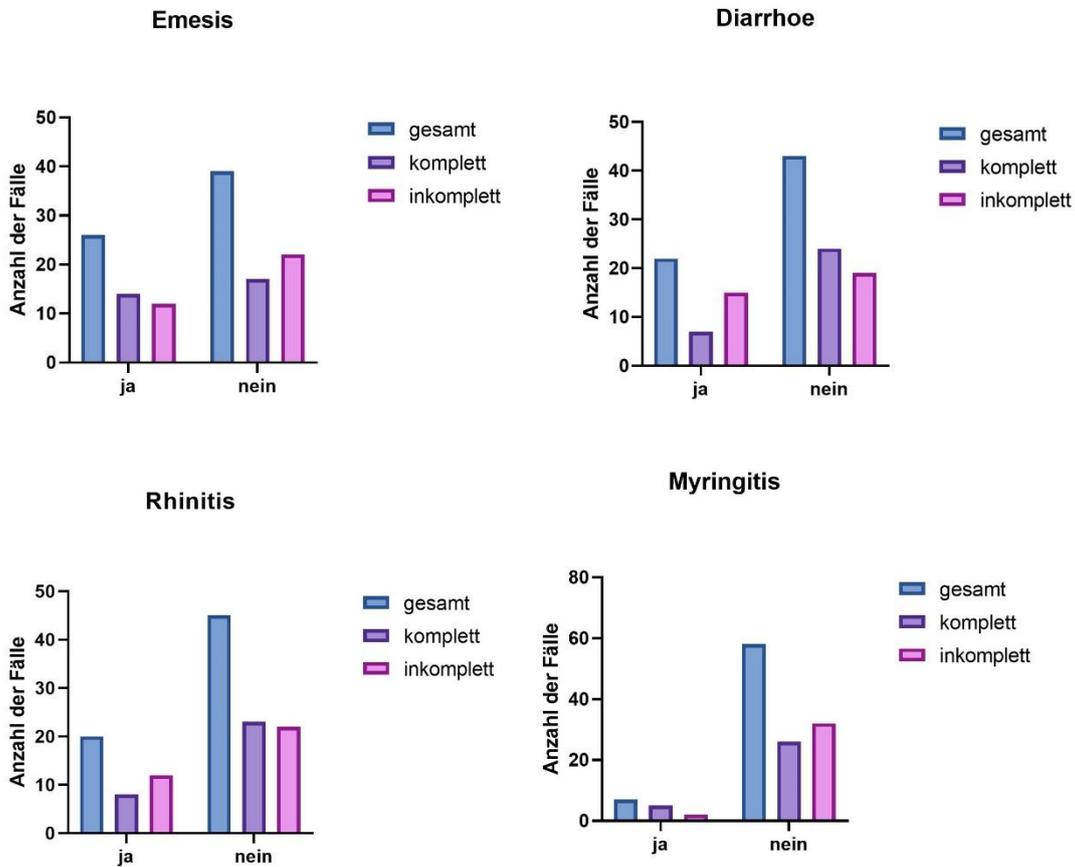


Abbildung 15 Zusammenfassung der Nebenbefunde

Nebenbefundlich zeigten sich bei Aufnahme oder während des stationären Verlaufs häufig Emesis (Erbrechen), Diarrhoe, Rhinitis und Myringitis (Trommelfellentzündung). Insgesamt 26 Patienten (40%) fielen durch Emesis auf, hierunter 14 Patienten der Gruppe mit dem KKS und 12 der Patienten mit einem inkompletten KS.

Diarrhoen wurden in 22 Fällen (33,8%) beschrieben, seltener bei Kindern mit dem KKS (22,6%) als bei denen mit einer inkompletten Ausprägung des KS (44,1%). Bei gesamt 20 Patienten (30,8%) ergab sich eine Rhinitis, wobei sich 8 der Kinder mit einem KKS und 12 mit einem IKS davon betroffen zeigten.

Seltener, in 7 der 65 Fälle (10,8%), wurde eine Trommelfellentzündung in der klinischen Untersuchung entdeckt.

Bei Durchführung eines Fisher's Exact Test stellte sich in keiner der genannten Nebenbefunde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten und der Zugehörigkeit zu einer der beiden Gruppen dar.

7.4 Laborparameter

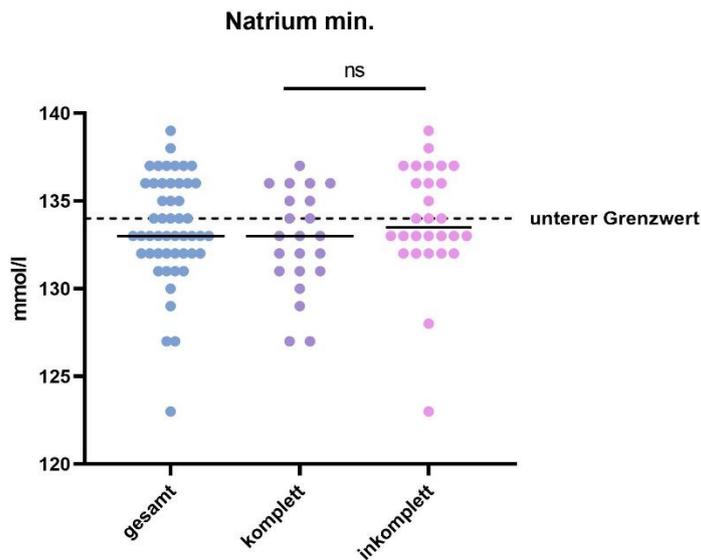


Abbildung 16 Serumnatrium

Eingezeichnet sind der jeweilige Median und die Signifikanz eines durchgeführten unverbundenen *t*-Tests zum Vergleich der Laborwerte von KKS und IKS.

Der untere Grenzwert beim Serumelektrolytwert Natrium wurde mit Hilfe von altersspezifischen Normwerttabellen für unser Gesamtkollektiv näherungsweise festgelegt auf 134 mmol/l. Ein Großteil der Studienpopulation befindet sich unterhalb dieser Grenze. In der Gruppe des kompletten Kawasaki-Syndroms ergab sich ein Mittelwert von 132,7 mmol/l (SD 2,87) bei einem Median von 133,0 mmol/l, in der Gruppe des inkompletten Kawasaki-Syndroms betrug der Mittelwert 133,9 mmol/l (SD 3,24), der Median 133,5 mmol/l. Die beiden Studiengruppen KKS und IKS unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich dieses Laborwertes, beide Gruppen zeigen eine Tendenz zur Hyponatriämie (**Abb.16**).

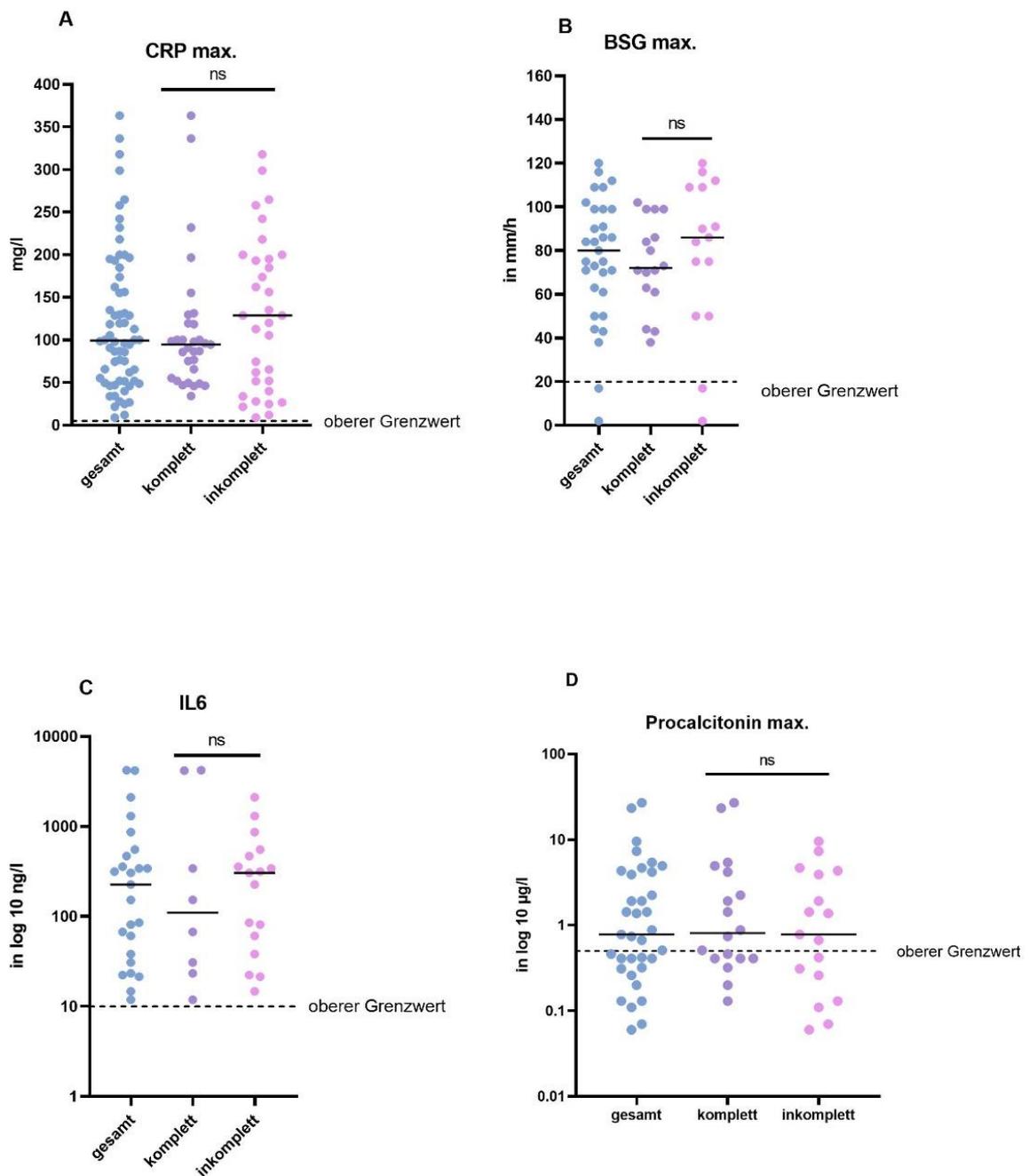


Abbildung 17 Darstellung der Entzündungswerte

A CRP **B** BSG **C** IL-6 **D** Procalcitonin (für eine bessere Übersicht wurden **C** und **D** logarithmisch dargestellt).

Eingezeichnet sind der jeweilige Median und die Signifikanz eines durchgeführten unverbundenen *t*-Tests (**B**)/Mann-Whitney Test (**A**, **C**, **D**) zum Vergleich der Laborwerte von KKS und IKS.

Laborchemisch wiesen alle Patienten mindestens einen erhöhten Entzündungsparameter auf, die meisten prägten eine deutliche Erhöhung der Entzündungs-

werte aus. Es wurde jeweils der maximal erhöhte Laborparameter betrachtet. Das CRP zeigte sich bei allen Patienten über dem Normbereich mit einem Höchstwert von 363,4 mg/l. Der Median lag im Gesamtkollektiv bei 99,4 mg/dl, in der Gruppe mit dem KKS bei 94,5 mg/dl und in der Gruppe mit dem IKS bei 128,6 mg/dl (siehe **Abb. 17 A**). Bei Betrachtung der Mittelwerte stellte sich beim Gesamtkollektiv ein Wert von 120,5 mg/dl (SD 84,0) heraus, bei der Gruppe des KKS waren es im Mittel 110,2 mg/dl (SD 77,4) und in der Gruppe des IKS 130,2 mg/dl (SD 89,9).

Bei der Blutsenkungsgeschwindigkeit lagen nur 2 Patienten im Normbereich unter 20 mm/h, alle anderen überschritten diesen. Maximal gemessen wurde ein Wert von 120 mm/h (siehe **Abb. 17 B**). Der Median erwies sich mit 86 mm/h bei den Patienten mit inkomplettem KS höher als bei denen mit einer kompletten Ausprägung (Median 72 mm/h). Auch der Mittelwert lag mit 79,1 mm/h (SD 35,6) bei den Kindern mit IKS etwas höher als bei denen mit KKS, deren Werte im Mittel bei 73,9 mm/h (SD 20,7) lagen.

Interleukin-6 wurde bei nur wenigen Patienten bestimmt, die maximal gemessenen Werte lagen jedoch alle oberhalb des Normbereiches (siehe **Abb. 17 C**). Die Werte wiesen insgesamt eine hohe Streubreite auf. Das Minimum lag bei 11,9 ng/l, das Maximum bei 4213 ng/l, der Median der gesamten Studienpopulation bei 226,2 ng/l (Median KKS 110,0 ng/l vs. IKS 305,5 ng/l).

Auch der Procalcitonin-Wert wurde nicht bei allen Patienten angefordert. Bei circa der Hälfte der bestimmten Proben wurden Werte innerhalb des Referenzbereiches festgestellt (siehe **Abb. 17 D**). Auch hier zeigte sich mit einem Minimum von 0,06 µg/l und einem Maximalwert von 26,95 µg/l eine große Streubreite. Der Median der Gesamtwerte lag bei 0,78 µg/l, die Medianwerte der zwei Gruppen unterscheiden sich nur geringfügig (KKS 0,81 µg/l vs. IKS 0,78 µg/l).

Vergleicht man die beiden Gruppen, ist zu erkennen, dass die Gruppe „inkomplettes KS“ tendenziell höhere Werte zeigt als die Gruppe „komplettes KS“. Die Differenzen sind jedoch durch den t-Test für unabhängige Stichproben

bzw. durch den Mann-Whitney-Test bei nicht-normalverteilten Daten für keinen der vier Entzündungswerte signifikant nachweisbar.

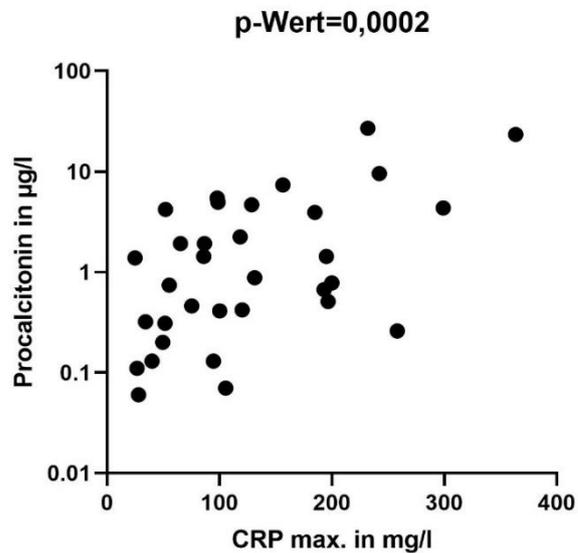


Abbildung 18 Korrelation CRP und Procalcitonin (logarithmisch dargestellt)

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den Konzentrationen der beiden Entzündungsparameters CRP und Procalcitonin bei einem p-Wert von 0,0002 (siehe **Abb. 18**).

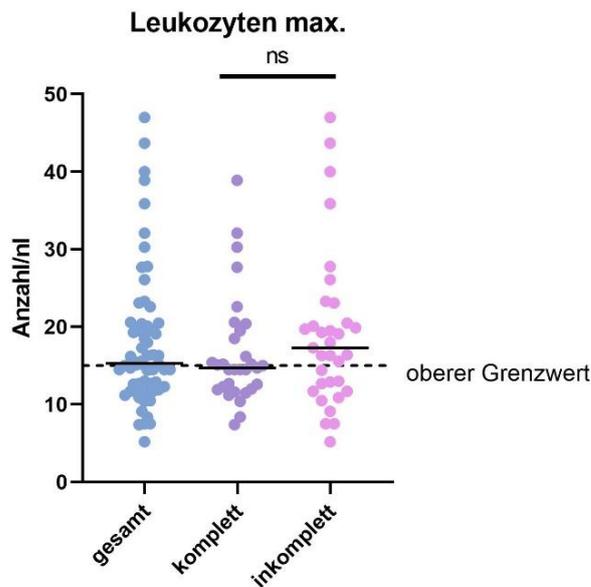


Abbildung 19 Leukozytenanzahl
 Eingezeichnet sind der jeweilige Median und die Signifikanz eines durchgeführten Mann-Whitney Tests zum Vergleich der Laborwerte von KKS und IKS.

Eine Erhöhung der Leukozyten wurde bei einem gesamten Mittelwert von 17,96/nl (SD 8,8) bei 37 von 65 Patienten (~56,9%) laborchemisch nachgewiesen (Einzelmittelwerte der Gruppen: KKS 16,7 Leukozyten/nl (SD 7,1) vs. IKS 19,2 Leukozyten/nl (SD 10,1)). Der höchste Wert lag bei 48 Leukozyten/nl und zeigte sich bei einem Patienten mit inkomplettem Kawasaki-Syndrom. In beiden Gruppen fielen in etwa der Hälfte der Patienten erhöhte Leukozyten auf, der Median der Gruppe mit dem IKS war jedoch mit 17,3 Leukozyten/nl höher als bei der Gruppe mit dem KKS (Median 14,7 Leukozyten/nl) (siehe **Abbildung 19**). Bei nicht-normalverteilten Werten wurde ein Mann-Whitney Test durchgeführt, der keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab ($p \sim 0,27$).

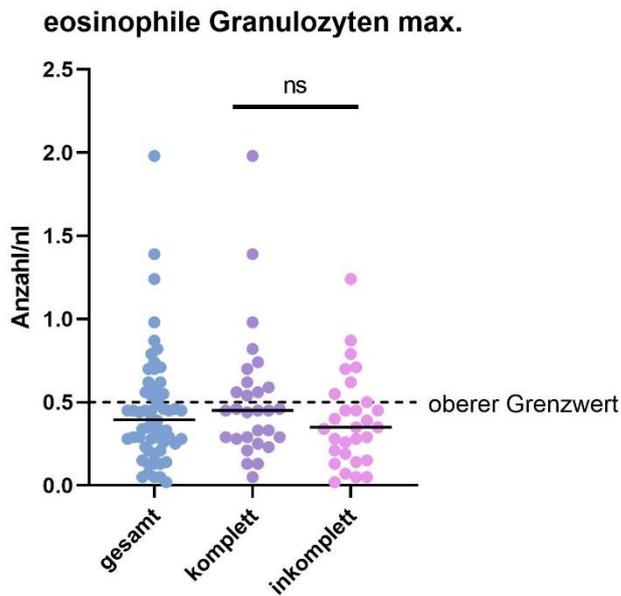


Abbildung 20 Anzahl eosinophile Granulozyten
Eingezeichnet sind der jeweilige Median und die Signifikanz eines durchgeführten Mann-Whitney Tests zum Vergleich der Laborwerte von KKS und IKS.

Nur bei der Minderheit der Patienten zeigten sich erhöhte Werte von eosinophilen Granulozyten. Verglichen mit der Gruppe mit dem IKS sind in der KKS Gruppe höhere Werte von Eosinophilen (maximal gemessener Wert während des stationären Aufenthaltes) zu sehen. Die Mittelwerte lagen bei 0,52/nl (SD 0,40) in der Gruppe mit dem KKS und 0,39/nl (SD 0,28) in der Gruppe mit dem IKS, die Mediane bei 0,45/nl (KKS) und 0,35/nl (IKS). Die Durchführung eines Mann-Whitney Tests der beiden Gruppen ergab keinen statistischen Zusammenhang ($p \sim 0,17$).

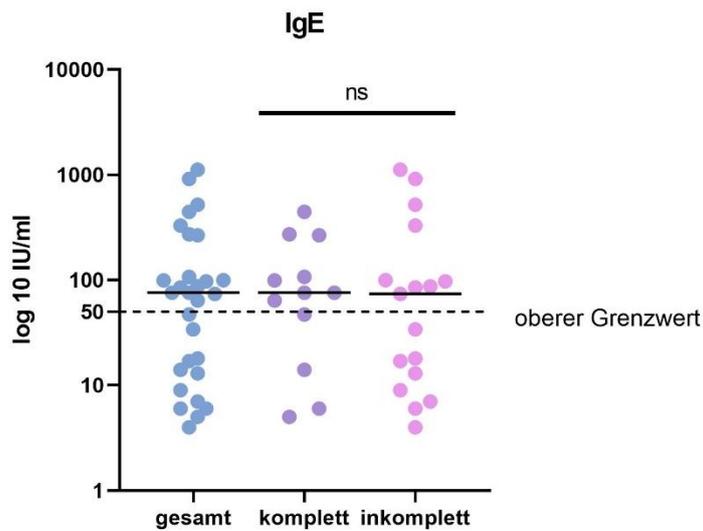


Abbildung 21 Immunglobulin E
 Eingezeichnet sind der jeweilige Median und die Signifikanz eines durchgeführten Mann-Whitney Tests zum Vergleich der Laborwerte von KKS und IKS.

Bei einigen Patienten wurde die Menge an Immunglobulin E im Serum bestimmt. 17 aus 29 Patientenproben (~58,6%) überschritten den Grenzwert von 50 IU/ml. Der Mittelwert der Patienten mit einem KKS lag bei 123,2 IU/ml (SD 135,2) und somit niedriger als der Mittelwert der Gruppe mit dem IKS, welcher sich bei 202,1 IU/ml (SD 337,1) befand. Der aufgrund der hohen Varianz der IgE-Werte wichtige Median lag bei der Gruppe mit dem KKS bei 76 IU/ml, ähnlich wie bei der Gruppe des IKS mit einem Median von 74 IU/ml (siehe **Abb. 21**). Wir führten, da auf Basis des Kolmogorov-Smirnov Tests keine Normalverteilung angenommen werden konnte, einen Mann-Whitney-Test durch. Hierbei stellte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen dar ($p \sim 0,85$).

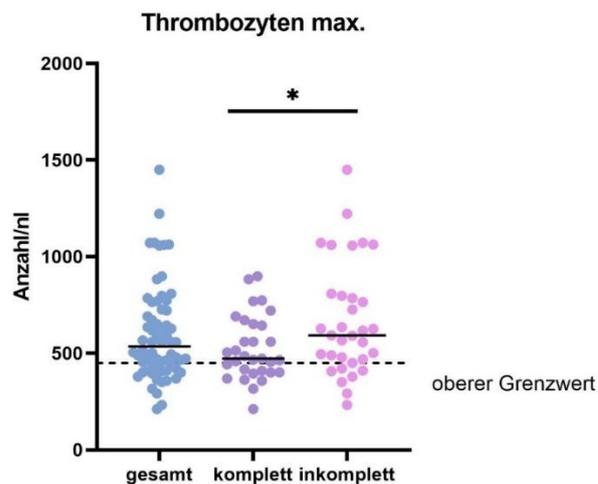


Abbildung 22 Anzahl Thrombozyten
Eingezeichnet sind der jeweilige Median und die Signifikanz eines durchgeführten Mann-Whitney Tests zum Vergleich der Laborwerte von KKS und IKS.

Eine Thrombozytose, also eine Erhöhung der Anzahl an Blutplättchen über 450/nl wiesen 46 Patienten von 64 gemessenen Patientenproben (~71,9%) auf. Die Werte in der Gruppe der Patienten mit KKS ergaben einen Mittelwert von 525,4 Thrombozyten/nl (SD 166,5) bei einem Median von 473/nl, die der Gruppe mit IKS wiesen mit einem Mittelwert von 668,8 Thrombozyten/nl (SD 292,2) und einem Median von 593/nl deutlich höhere Werte auf. Mittels Durchführung eines Mann-Whitney Tests stellt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang heraus ($p \sim 0,046$). Unter den Thrombozytenwerten der Kinder und Säuglinge mit IKS befinden sich zudem Ausreißer bis zu einem Maximalwert von 1450/nl (siehe **Abb. 22**).

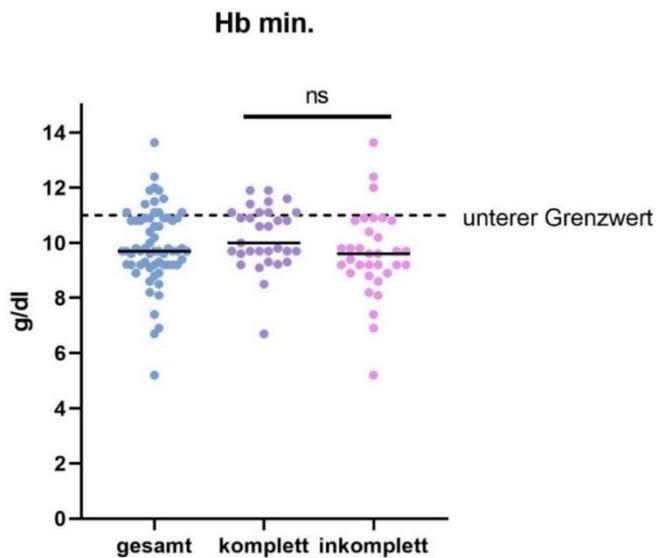


Abbildung 23 Hämoglobinkonzentration

Eingezeichnet sind der jeweilige Median und die Signifikanz eines durchgeführten unverbundenen *t*-Tests zum Vergleich der Laborwerte von KKS und IKS.

Ein Großteil der Patienten (52 von 65 \cong 80%) war temporär anämisch. Hierunter waren 22 der 31 KKS Patienten (\sim 71,0%) und 30 der 34 IKS Patienten (\sim 88,2%). Der Mittelwert des gesamten Patientenkollektivs lag bei 9,9 g/dl (SD 1,4), der Median bei 9,7 g/dl. In der Gruppe mit dem KKS war das Mittel der minimalen Hämoglobinwerte 10,2 g/dl (SD 1,1) und der Median bei 10,0 g/dl, in der Gruppe mit dem IKS lag der Mittelwert bei 9,6 g/dl (SD 1,6) ebenso wie der Median. Ein unverbundener *t*-Test zwischen den beiden Gruppen ergab mit einem *p*-Wert von 0,081 kein signifikantes Ergebnis.

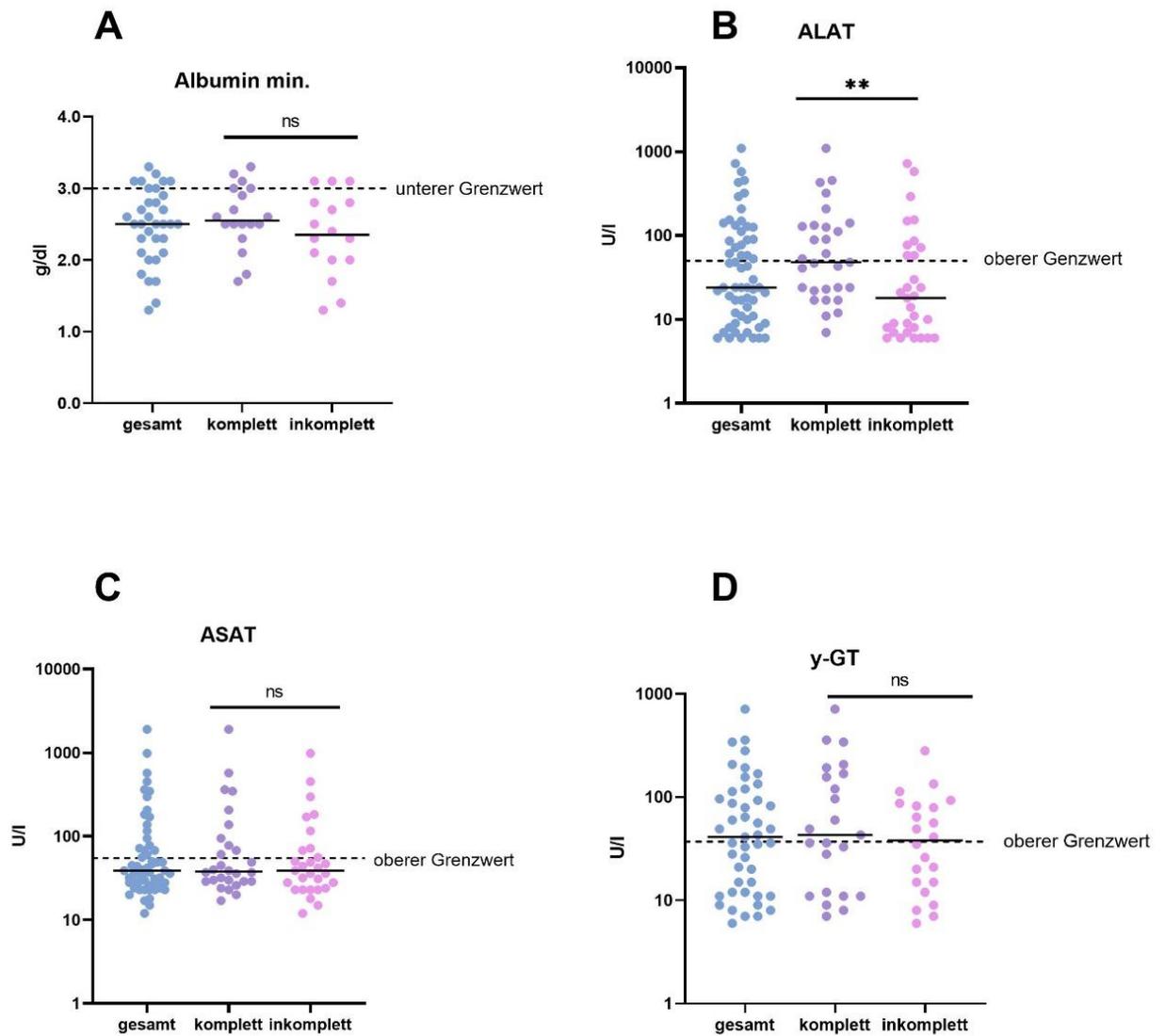


Abbildung 24 Albumin, Transaminasen, γ -GT (logarithmische Darstellung von B-D) Eingezeichnet sind der jeweilige Median und die Signifikanz eines durchgeführten unverbundenen *t*-Tests/Mann-Whitney Test zum Vergleich der Laborwerte von KKS und IKS.

Eine Hypalbuminämie zeigten 28 der 34 Patienten (~82,4%) (siehe **Abb. 24 A**), bei denen der Albuminwert bestimmt wurde (unterer Grenzwert 3 g/dl). Der Mittelwert des gesamten Patientenkollektivs befand sich bei 2,48 g/dl (SD 0,52), der Median bei 2,5 g/dl. Zwischen den beiden Gruppen (KKS und IKS) ergab sich kein deutlicher Unterschied (Median Gruppe KKS 2,55 g/dl, Gruppe IKS 2,35 g/dl), lediglich eine Tendenz der Gruppe mit dem IKS zu niedrigeren Werten. Die

Durchführung eines unverbundenen t-Tests war mit einem p-Wert von 0,16 nicht signifikant.

Die Konzentration der ALAT war bei 29 von 60 gemessenen Werten (~48,33%) (siehe **Abb. 24 B**) über dem von uns definierten Grenzwert von 50 U/l mit einem Gesamtmittelwert von 105,3 U/l (SD 193,2). Der Mittelwert der Gruppe mit dem KKS lag mit 131,6 U/l (SD 219,5) über dem Mittelwert der Gruppe mit dem IKS (80,68 U/l (SD 164,7)). Ebenso lag der Median mit 48 U/l bei Kindern mit dem KKS höher als bei denen mit einem IKS (18 U/l). Der aufgrund nicht-normalverteilter Daten durchgeführte Mann-Whitney-Test zwischen den Gruppen ergab mit einem p-Wert von 0,0075 ein signifikantes Ergebnis.

Die ASAT wies bei 32,2% (19 von 57 gemessenen Patienten) (siehe **Abb. 24 C**) erhöhte Werte auf (oberer Grenzwert 55 U/l). Der Gesamtmittelwert lag bei 130,4 U/l (SD 290,2), die Mittelwerte der Gruppe KKS und IKS bei 157,5 U/l (SD 367,2) und 104,3 U/l (SD 194,5). Die Werte zeigen eine hohe Streubreite, weshalb sich der Median deutlich vom Mittelwert unterscheidet. Der Median liegt im Gesamtkollektiv und in der Gruppe mit dem IKS bei 39,0 U/l, bei den KKS Patienten bei 38,0 U/l. Es ergab sich nach Durchführung eines Mann-Whitney Tests kein signifikantes Ergebnis.

Die Mittelwerte der Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT) lagen bei 87,84 U/l (SD 128,2) (alle gemessenen Proben), 117,4 U/l (SD 165,2) (KKS) und 56,91 U/l (SD 62,46) (IKS), die Mediane bei 41 U/l, 43 U/l und 38 U/l. Der Mann-Whitney Test zum Vergleich der Gruppen KKS und IKS zeigte kein signifikantes Ergebnis.

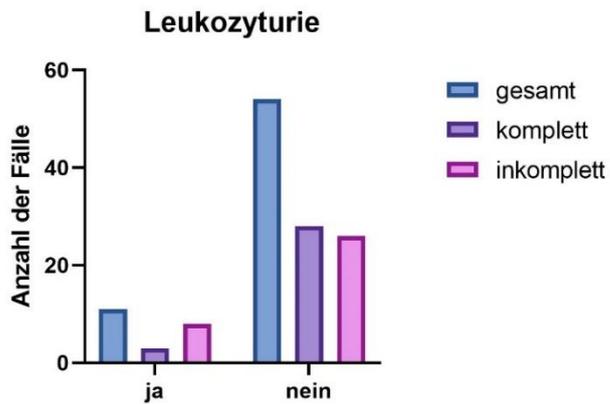


Abbildung 25 Leukozyturie

Bei 11 der 65 Patienten (16,9%) wurde bei der Untersuchung des Urins eine Leukozyturie festgestellt, wobei 3 Patienten aus der Gruppe des KKS stammten und 8 aus der Gruppe mit dem IKS.

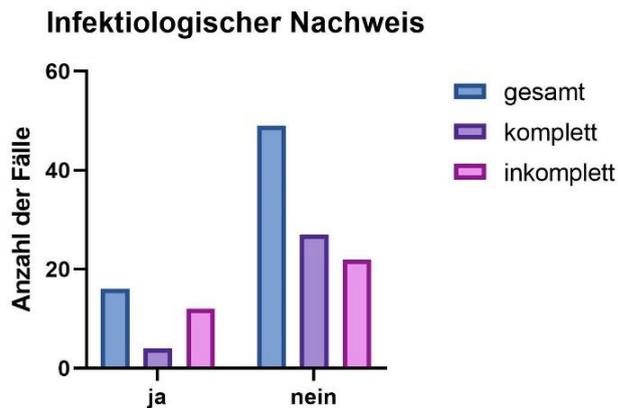


Abbildung 26 akuter infektiologischer Nachweis
(mit inbegriffen sind erhöhte IgM-Werte, Nachweise pathologischer Keime in Abstrichen, im Stuhl und in Blutkulturen)

Aufgrund der ähnlichen klinischen Präsentation des Kawasaki-Syndroms zu einer viralen oder bakteriellen Infektion werden bei Kindern mit einem KS häufig mikrobiologische und serologische Untersuchungen durchgeführt. Es zeigten sich bei 16 Patienten (24,6%) erhöhte IgM-Werte oder ein direkter Erregernachweis im Rachenabstrich, im Blut oder im Stuhl, wobei 4 der Patienten

aus der Gruppe mit einem KKS und 12 aus der mit einem inkompletten KS stammten.

Häufig zeigten sich respiratorische Erreger wie RSV, Influenza oder Mykoplasmen. Auch pathologische Keime des Gastrointestinaltraktes wurden oft im Stuhl nachgewiesen.

Systemische Antibiotikagabe

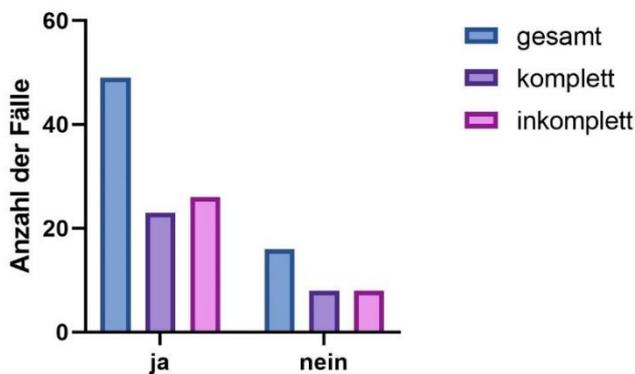


Abbildung 27 Systemische Antibiotikagabe

Passend zur Häufigkeit eines infektiologischen Nachweises vor allem aber zu den laborchemisch erhöhten Entzündungsparametern (siehe **Abb.15**) bei den Patienten mit einem Kawasaki-Syndrom fand bei 49 von ihnen (75,4%) eine Antibiotikatherapie seine Anwendung. Zudem wurde bei fehlendem Ansprechen in einigen Fällen versucht, die antibiotische Therapie anzupassen, sodass bis zu fünf verschiedene Antibiotika nacheinander und/oder in Kombination verabreicht wurden.

7.5 Therapiebeginn

Da nicht aus allen medizinischen Unterlagen die Information zu entnehmen war, zu welchem Zeitpunkt seit Beginn der Erkrankung die Therapie begonnen wurde, konnte nicht das vollständige Patientenkollektiv mit einbezogen werden.

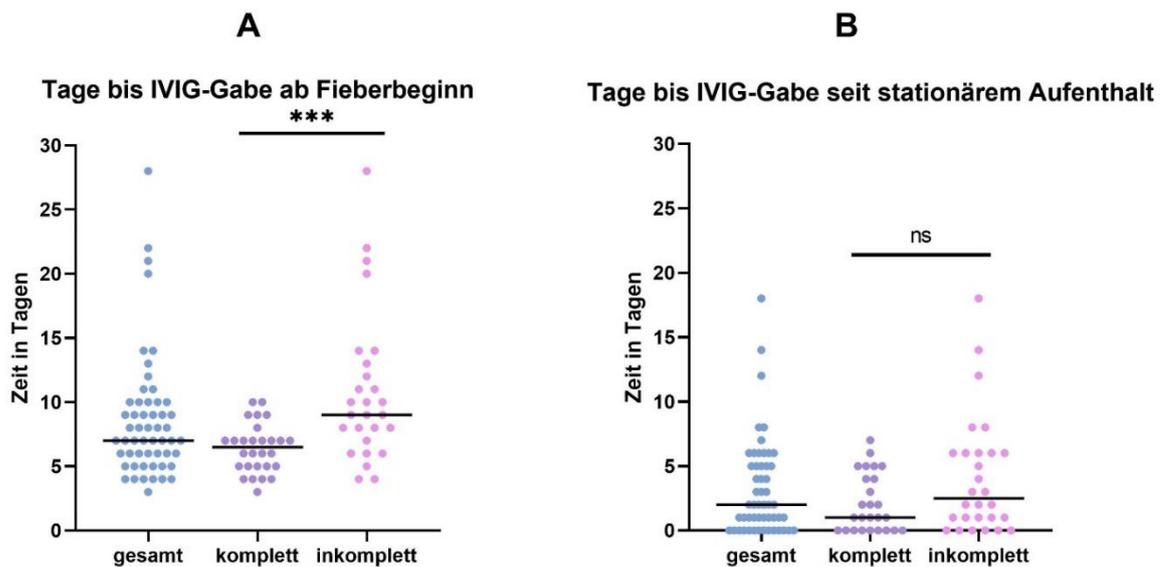


Abbildung 28 Therapiebeginn
Eingezeichnet sind der jeweilige Median und die Signifikanz eines durchgeführten Mann-Whitney Tests zum Vergleich zwischen den Gruppen (KKS und IKS).

Der Zeitpunkt des Therapiebeginns wurde in Bezug auf den ersten Tag mit Fieber erhoben (siehe **Abb. 28A**) und lag durchschnittlich bei der gesamten Studienpopulation bei 8,6 Tagen (SD 4,9). Der Teil der Studienpopulation mit dem kompletten KS erhielt die Immunglobuline nach durchschnittlich 6,4 Tagen (SD 1,9) bei einem Median von 6,5 Tagen, während bei den Fällen mit dem inkompletten KS die Therapie nach durchschnittlich 10,9 Tagen (SD 5,8) und einem Median von 10,9 Tagen begonnen wurde.

In der inkompletten Gruppe wurde ein maximaler Abstand zwischen Beginn des Fiebers und Start einer Therapie von 28 Tagen eruiert. Die Gruppe mit dem kompletten KS zeigt im Gegensatz zur inkompletten Gruppe eine gleichmäßige Verteilung der Daten.

Da die Daten der inkompletten Gruppe nicht normalverteilt sind, wurde der Mann-Whitney-Test zur Überprüfung der Tendenzen der zwei Gruppen durchgeführt. Der Test ergab einen p-Wert von 0,002 und zeigt somit den signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen in Bezug auf den Zeitpunkt des Therapiestarts.

Bezogen auf den Zeitpunkt der Therapie seit dem stationären Aufenthalt (siehe **Abb. 28B**) differiert dieser deutlich zwischen den beiden Gruppen. Im

Gesamtkollektiv betrug die durchschnittliche Dauer nach stationärer Aufnahme bis zum Beginn der IVIG-Gabe 3,2 Tage (SD 3,8), im Median 2 Tage. Bei der Gruppe mit dem KKS dauerte es im Mittel 2,1 Tage (SD 2,3) bei einem Median von einem Tag und bei der Gruppe mit dem IKS 4,1 Tage (SD 4,6), bei einem Median von 2,5 Tagen. Der Mann-Whitney-Test ermittelte allerdings keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,094$) zwischen diesen beiden Gruppen.

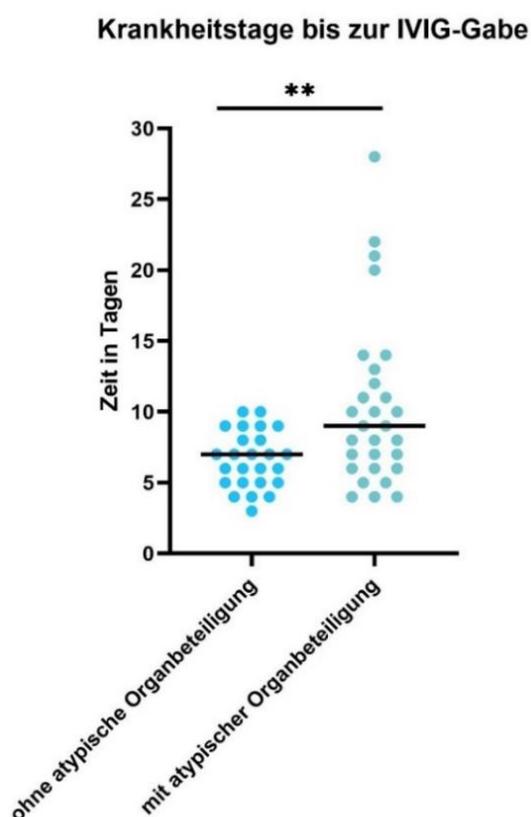


Abbildung 29 Zusammenhang atypische Organbeteiligung mit Zeitpunkt des Therapiebeginns
Eingezeichnet sind der jeweilige Median und die Signifikanz eines durchgeführten Mann-Whitney Tests zum Vergleich zwischen den Gruppen (KKS und IKS).

Ein deutlicher Unterschied zwischen der Gruppe mit atypischer Organbeteiligung und der Gruppe ohne anderweitiger Organbeteiligung wird ersichtlich beim Zeitpunkt der Immunglobulin-Gabe. Die Gruppe ohne Beteiligung für das KS atypischer Organe bekam die Immunglobuline nach durchschnittlich 6,6 Tagen (SD 2,0) seit Beginn des Fiebers, wobei der Median 7 Tage betrug. Im Gegensatz dazu wurden die Immunglobuline bei der Gruppe mit Beteiligung anderer

Organsysteme erst nach durchschnittlich 10,3 Tagen (SD 5,9) und einem Median von 9 Tagen seit Fieberbeginn verabreicht (siehe **Abb. 29**).

Der Unterschied konnte bei nicht normalverteilten Daten statistisch signifikant ($p=0,0089$) mittels Mann-Whitney-Test nachgewiesen werden.

Die Auswertung zeigt, dass die Diagnosestellung und der Therapiebeginn beim Kawasaki-Syndrom mit atypischer Verlaufsform verspätet eintritt.

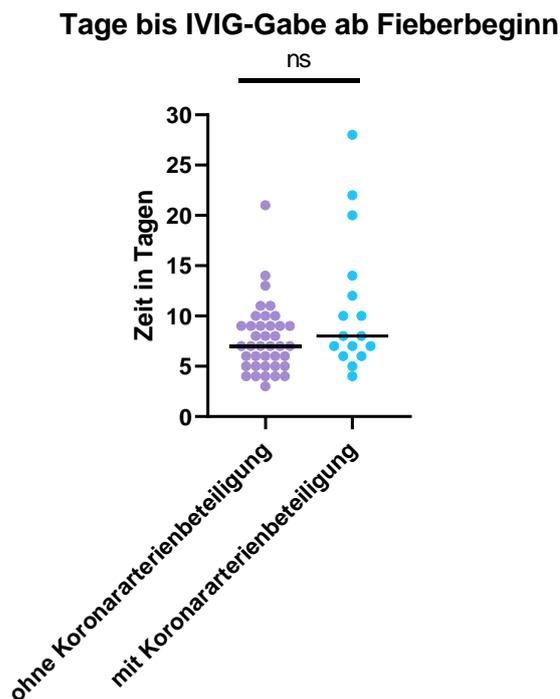


Abbildung 30 Zusammenhang Koronararterienbeteiligung mit Zeitpunkt des Therapiebeginns

Eingezeichnet sind der jeweilige Median und die Signifikanz eines durchgeführten Mann-Whitney Tests zum Vergleich zwischen den Gruppen (KKS und IKS).

Zum Überprüfen eines Zusammenhangs zwischen dem Zeitraum bis zum Therapiebeginn und der Beteiligung der Koronargefäße wurde ein Vergleich durchgeführt. Die Daten folgen keiner Normalverteilung. Der Mann-Whitney Test ergab mit einem p -Wert von 0,1127 keine Signifikanz. Dennoch unterscheiden sich die Mittelwerte der beiden Gruppen mit 7,6 Tagen (SD 3,4) bei den Patienten ohne Koronararterienbeteiligung und 10,9 Tagen (SD 6,9) bei den Patienten mit Beteiligung der Herzkranzgefäße und auch die Mediane differieren leicht (7 Tage bei Patienten ohne KAB vs. 8 Tage bei Patienten mit KAB). (siehe **Abb. 30**)

7.6 Therapiewahl

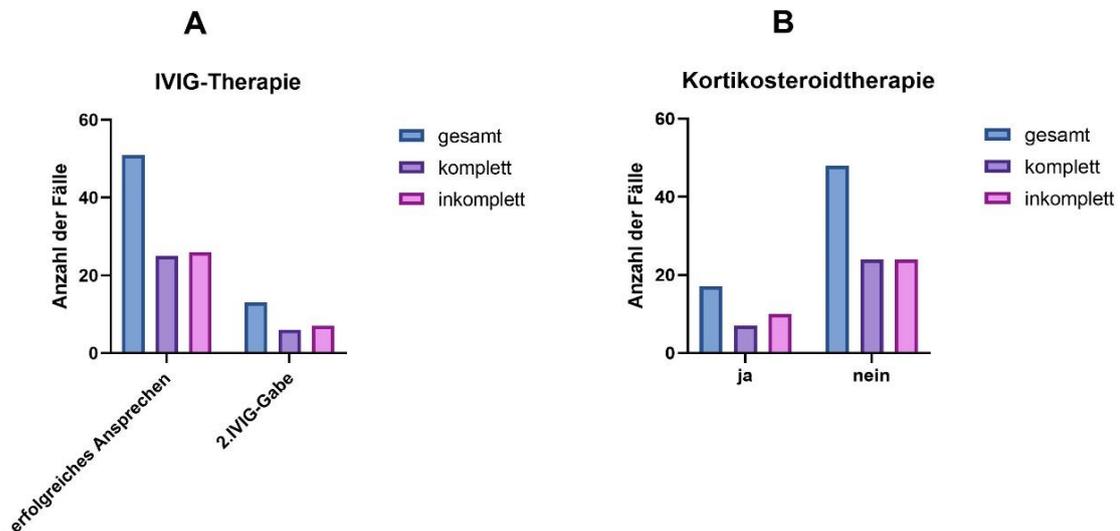


Abbildung 31 A Therapieansprechen B Kortikosteroidtherapie

Die leitliniengerechte Therapie beinhaltet eine intravenöse Immunglobulin-Gabe und bei ausbleibender Entfieberung nach ≥ 36 h eine zweite Gabe von Immunglobulinen (Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V., 2019, November 27). In 78,5% unserer Patientenfälle wurde ein erfolgreiches Ansprechen auf die erste Gabe der Immunglobuline entsprechend einer Entfieberung erzielt (siehe **Abb. 31A**). Eine zweite Immunglobulin-Infusion benötigten 13 Patienten (20%), 6 davon aus der Gruppe mit dem KKS, 7 aus der mit dem IKS.

Zusätzlich wurde bei 29,2% der Patienten die Therapie um Kortikosteroide erweitert. Eine Indikation zur zusätzlichen Verabreichung von Kortikosteroiden wurde bei 8 der 31 Patienten (25,8%) in der Gruppe mit dem KKS und bei 11 der 34 Patienten (32,4%) mit einem IKS gestellt (siehe **Abb. 31B**).

7.7 Atypische Fälle

Atypische Organbeteiligung

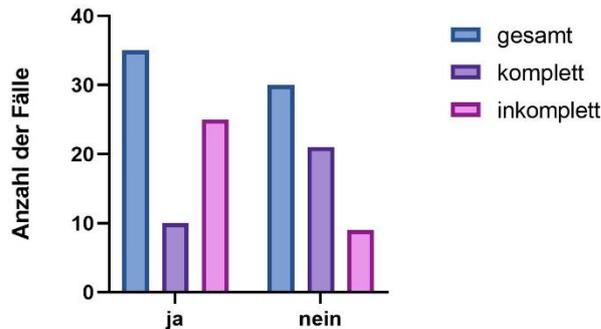


Abbildung 32 atypische Organbeteiligung

Organsysteme, die bekannterweise beim klassischen KS beteiligt sind:

- die Haut in Form eines Exanthems
- die zervikalen Lymphknoten
- Schleimhäute vor allem des oralen Bereichs
- die Konjunktiven
- bei schwerwiegenden Fällen die Herzkranzgefäße

In unserer Studie fiel bei 35 (53,8%) von 65 Patienten die Beteiligung von Organen auf, die nicht zum klassischen Verlauf des mukokutanen Lymphknotensyndroms gehören. Diese Art der Krankheitsausprägung zählt zur Kategorie atypische Verläufe. Auch wenn die Kausalität im Rahmen des Kawasaki-Syndroms vermutet wird, können die Symptome zufällig im zeitlichen Rahmen der stationären Versorgung vorkommen und unabhängig von der behandelten Erkrankung auftreten.

Auffällig war, dass die Gruppe der inkompletten Fälle einen höheren Anteil an atypischen Verläufen mit Betroffenheit anderer Organsysteme (73,5%) hatte als die Gruppe mit dem kompletten KS (32,3%). Im Fisher's Exact Test zeigte sich bei der Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen der Zugehörigkeit zu einer Gruppe und der Mitbetroffenheit atypischer Organsysteme eine deutliche Signifikanz mit einem p-Wert von 0,0012.

Beteiligte Organsysteme

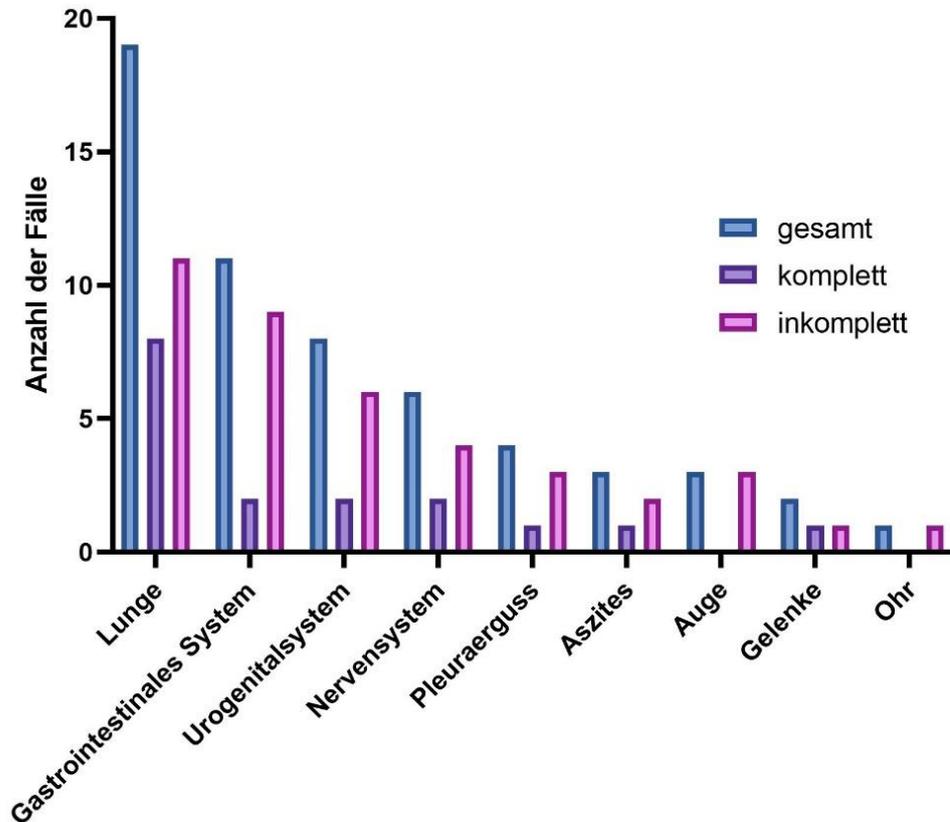


Abbildung 33 beteiligte Organsysteme

Eine detaillierte Analyse der beteiligten Organsysteme wurde durchgeführt. Mit 19 (29,2%) von 65 Patienten nahm die Beteiligung der Lunge den größten Anteil der atypisch betroffenen Organe ein. Beschrieben wurden die Auffälligkeiten an der Lunge beispielsweise als Pneumonie, Bronchitis oder perihiläre bzw. peribronchiale Zeichnungsvermehrung im Röntgenbild.

Einen weiteren großen Anteil belegt das gastrointestinale System. Bei 11 (16,9%) der 65 Erkrankten wurde eine gastroenteritische Symptomatik, ein Gallenblasenhydrops oder eine vergrößerte Leber festgestellt.

Auch das Urogenital-System zeigte häufig Symptome (12,3%). Meist war vom Urogenitalsystem die Niere betroffen, jedoch variierte die Stärke ihrer Betroffenheit von leichter Hyperechogenität in der sonografischen Untersuchung bis hin zur akuten Niereninsuffizienz. Als weitere atypische Organsysteme waren

das zentrale Nervensystem (9,2%), wobei hierbei die Meningitiden am häufigsten waren, das Auge (4,6%), das Ohr (1,5%), und die Gelenke (3,1%) betroffen.

Bei wenigen Patienten wurde außerdem ein Pleuraerguss (7,7%) und/oder Aszites (4,6%) diagnostiziert. Diese Fälle fielen meist mit schweren Verläufen auf, welche von massiv erhöhten Entzündungswerten, echokardiographischen Pathologien und Kreislaufinstabilität bis hin zur Intensivpflichtigkeit geprägt wurden.

Bei einigen Patienten waren mehrere atypische Organsysteme zugleich betroffen.

7.8 Herzbeteiligung

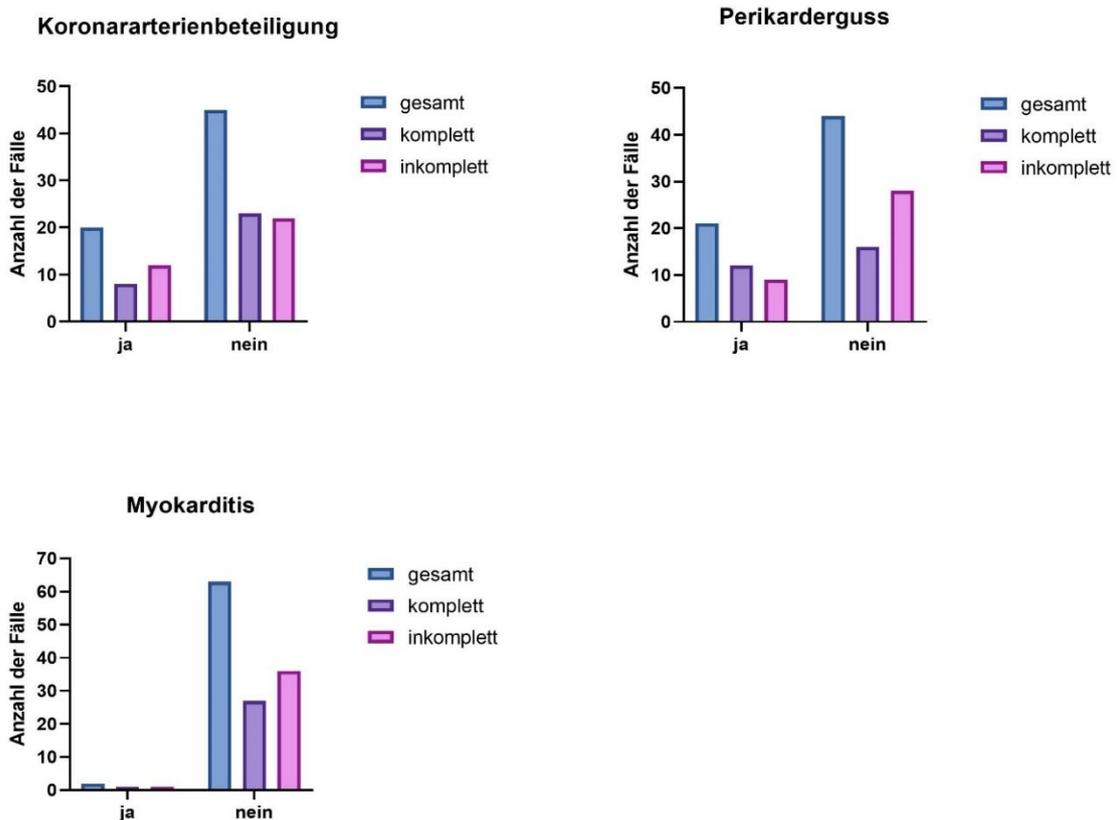


Abbildung 34 Herzbeteiligung

Es erfolgte eine Unterteilung der Herzbeteiligung in Betroffenheit der Koronararterien, des Herzmuskels und das Auftreten eines Perikardergusses als Ausdruck der Perikarditis.

Eine Beteiligung der Herzkranzgefäße trat im gesamten Patientenkollektiv bei 20 von 65 (30,8%) Patienten auf. In der Gruppe des kompletten KS wiesen 8 von 31 (25,8%) Patienten dieses Merkmal auf, in der Gruppe des inkompletten KS 12 von 34 (35,3%). Die Durchführung eines Fisher's Exact Test ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

Bei 21 Patienten (32,3%) wurde ein Perikarderguss beschrieben, der jedoch keine hämodynamische Relevanz besaß. Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Merkmals und der Zugehörigkeit zu einer Gruppe. Eine Myokarditis wurde in nur 2 Fällen beobachtet, jeweils ein Fall in jeder Gruppe.

8 Diskussion

Die Schwierigkeit der frühzeitigen Diagnose eines Kawasaki-Syndroms insbesondere bei inkompletten und atypischen Verläufen stellt für das pädiatrische Fachpersonal immer wieder eine Herausforderung dar.

Mit dieser Arbeit wurden die Unterschiede und Gemeinsamkeiten des kompletten und inkompletten Kawasaki-Syndroms untersucht und klinische, laborchemische und bildgebende Besonderheiten für eine adäquate Diagnosestellung und Therapieindikation herausgearbeitet.

8.1 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine retrospektive Studie. Die Datenerhebung erfolgte mittels DRG-Auswertung des Klinikinformationssystems.

Als Vorteil dieser Vorgehensweise zeichnet sich die für diese in Deutschland seltene Erkrankung große Anzahl an Patienten (n=65) aus. Insbesondere für das Ziel dieser Arbeit, die Studienpopulation in zwei Gruppen (KKS und IKS) aufzuteilen und zu vergleichen, ist eine ausreichende Anzahl an Patienten notwendig. Zudem ist durch diese Methode ein schneller Zugriff auf alle elektronisch verfügbaren Daten möglich. (Limitationen des Studiendesigns siehe Kapitel 7.3)

Wie in Kapitel 6.1 beschrieben, wurden die untersuchten Informationen der Patienten aus dem Laborprogramm, den verfügbaren Arztbriefen und Befunden über weitere Untersuchungen per Hand in die Datenbank übertragen. Dabei können Informationen übersehen oder falsch dokumentiert werden, was zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen kann. Eine stichprobenartige Überprüfung der Daten durch eine weitere Person hätte diese Fehleranfälligkeit minimieren können. Es wurden ausschließlich elektronisch zugriffsbereite Daten aus dem Klinikinformationssystem erhoben, ein Aktenstudium zur Ergänzung wurde aufgrund des hohen Aufwands für die Beschaffung der Akten bei zugleich hohem Informationsgehalt der elektronisch verfügbaren Daten unterlassen, hätte gegebenenfalls jedoch weitere Details zugänglich gemacht.

Unserer Studie basiert auf Patientendaten aus dem Zeitraum 2015-2019. Zwar

hat diese große Zeitspanne den Vorteil, dass die Anzahl der Studienpopulation für die seltene Erkrankung ausreichend repräsentativ ist, birgt jedoch die Gefahr, dass sich möglicherweise in dieser Zeit die technischen Geräte für Untersuchungen wie der Echokardiografie und der Abdomen-Ultraschall-diagnostik oder auch die Messung von Laborparametern ändern. Eine geringfügige Einflussnahme auf die Ergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden.

8.2 Ergebnisse

8.2.1 Verteilung in die Gruppen KKS und IKS

Der Anteil von Fällen mit dem inkompletten KS an allen Fällen mit dem Kawasaki-Syndrom zeigte sich in der vorliegenden Studie (KKS 47,7% vs. IKS 52,3%) im Vergleich mit anderen Publikationen als hoch. Perrin et al. nennen in ihrer Arbeit Anteile von 15-76%, abhängig von der Altersgruppe, Yu schreibt dagegen von 15-36,2% (Perrin et al., 2009a, Yu, 2012).

Eine Schwierigkeit stellt die einheitliche Definition der inkompletten Fälle des KS dar. Bereits 1999 wurde von Witt et al. über Patienten mit dem KS berichtet, die nicht die kompletten Kriterien der AHA erfüllten (Witt et al., 1999). Bis heute besteht die Definition des inkompletten KS aus dem fehlenden Zutreffen von mindestens 4 Hauptkriterien und kann nicht durch das Vorhandensein von eigenen Symptomen definiert werden.

Zudem kann die große Diskrepanz an prozentualen Anteil der inkompletten Kawasaki-Syndrome zwischen den verschiedenen Arbeiten und der vorliegenden Arbeit unter anderem durch unterschiedliche Zusammensetzung der Altersgruppen in den jeweiligen Studien zustande kommen. Patienten mit dem inkompletten KS sind oft aus den Extremen des Altersspektrums (Chang et al., 2006). Eine Unterteilung der Patienten in Altersgruppen würde eine Vergleichbarkeit zwischen den Studien verbessern.

8.2.2 Geschlechterverteilung

Das Geschlechterverhältnis weiblich zu männlich in unserem gesamten Patientenkollektiv von 1:1,3 stimmt mit den Aussagen von Nakamura et al. überein, die eine Verteilung weiblicher zu männlicher Patienten von 1:1,3-1,4 angaben (Nakamura, 2018).

Eine differenzierte Betrachtung der vorliegenden Patienten ergab in der Gruppe des KKS einen Anteil männlicher Patienten von 67,7%, in der Gruppe des IKS jedoch einen leicht höheren Anteil an weiblichen Patienten (52,9%).

Perrin et al. berichtet in seiner Studie von keinem Unterschied der Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen KKS und IKS. Beide wiesen ein Verhältnis männlich zu weiblich von 2,47 auf. (Perrin et al., 2009a)

Gesamt betrachtet nahmen männliche Patienten einen größeren Anteil des Gesamtkollektivs ein. Eine Unterscheidung zwischen den beiden Gruppen ergab jedoch keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Geschlecht und der Zugehörigkeit zu einer der beiden Gruppen.

8.2.3 Saisonalität

Im Vergleich der monatlichen Häufigkeit erwies sich in der vorliegenden Arbeit der Januar mit 12,3% als Monat mit den meisten Fällen eines Kawasaki-Syndroms. Zu dem gleichen Schluss kamen Jakob et al. in ihrer Publikation, wobei hierfür ausschließlich Kinder im Alter von 5 Jahren oder jünger betrachtet wurden, (Jakob et al., 2016) und auch die Studie von Makino et al. nennt den Januar als Monat mit den meisten Fällen des Kawasaki-Syndroms bei Patienten in Japan, (Makino et al., 2019).

Bei Betrachtung der Jahreszeiten stellte in unserer Studie der Winter mit 27,7% die Saison mit den meisten Fällen des KS dar, es folgte mit 26,2% der Herbst, mit 24,6% der Frühling und mit 21,5% der Sommer. Eine höhere Anzahl an Patienten mit dem KS im Winter und eine geringere Anzahl im Sommer geht mit den Erkenntnissen der Literatur über die Saisonalität des KS auf der extratropischen Nordhalbkugel einher. (Burns et al., 2013a)

Die Häufigkeitsgipfel unterscheiden sich je nach Land. In Taiwan und Korea

befinden sich diese im Gegensatz zu Europa im Sommer. (Nakamura, 2018)

Die Auswertung der erhobenen Daten bezüglich der Saisonalität in der Zusammenschau mit den Angaben der Literatur legt einen Zusammenhang zwischen einem saisonalen Kontakt mit einem Trigger für das KS nahe. Eine genaue Angabe über den Einfluss der Jahreszeit auf die Pathogenese des KS kann nicht gemacht werden. Die Annahme, dass Infektionserreger, die insbesondere in den Wintermonaten auftreten, eine Rolle in der Entstehung der Erkrankung spielen, wird durch die Ergebnisse unserer Studie bestärkt. Inwiefern auch Umweltfaktoren einen Einfluss auf die Pathogenese des Kawasaki-Syndroms nehmen, wird in dieser Studie nicht untersucht.

Durch die - aufgrund der Seltenheit der Erkrankung – geringe Anzahl an Studienpatienten kann der Unterschied zwischen den Jahreszeiten nur angedeutet werden. Andere Veröffentlichungen mit einem größeren Studenumfang kommen zu eindeutigeren Ergebnissen. Möglich ist auch, dass die Saisonalität in unserem Kollektiv eine untergeordnete Rolle spielt. Um eine klare Aussage über den Einfluss treffen zu können, werden weitere Studien mit Patienten aus deutschen Kinderkliniken benötigt.

8.2.4 Besonderheiten der Altersverteilung

Entsprechend der Erwartungen befanden sich die Patienten unserer Studiengruppe mit 83,1% vorwiegend in der Altersgruppe von 0-5 Jahren. Dennoch waren im vorliegenden Kollektiv vereinzelt Patienten aus einer höheren Altersgruppe vertreten mit einem Maximum bei 17 Jahren.

Ähnlich wie die vorliegenden Ergebnisse beschreiben Newburger et al. in einer Publikation einen Anteil von 5-jährigen oder jüngeren Patienten von 80%, auch wenn Erwachsene in seltenen Fällen ebenso betroffen sein können. (Newburger et al., 2016)

Das überwiegend junge Alter bei Erkrankung lässt einen Zusammenhang zwischen der Pathogenese des KS und den Besonderheiten in diesem Alter vermuten. So kann der noch unreife Entwicklungsstand des Immunsystems in jungem Alter aber auch die besondere Leistungsfähigkeit der Immunabwehr

beispielsweise hinsichtlich viraler Infekte eine Rolle spielen.

Die Differenz zwischen unseren beiden Gruppen hinsichtlich des Alters bei Erkrankung (Median 38 Monate bei dem kompletten KS und 16 Monate bei dem inkompletten KS, $p=0,056$) ist prägnant, lässt sich jedoch nicht statistisch signifikant belegen. Die Patienten mit einem inkompletten KS weisen zudem eine deutlich höhere Variationsbreite des Alters bei Erkrankungsbeginn auf. Sie befinden sich, wie auch bei Yu beschrieben, in den für das KS Extremen des Altersspektrum mit einem maximalen Alter von 17 Jahren (Yu, 2012).

Eine Studie von Perrin et. al kommt zu einem anderen Ergebnis. Sie beschreiben keinen Unterschied der beiden Gruppen (KKS und IKS) im Gesamtkollektiv bezüglich Alter und Geschlecht, berichten jedoch von einer erhöhten Häufigkeit des inkompletten KS bei Kindern im Alter unter einem Jahr. (Perrin et al., 2009a)

Auch die vorliegende Arbeit zeigt in der Gruppe des IKS einen größeren Anteil an Patienten im Alter von 1 Jahr und jünger als in der Gruppe des KKS (Gruppe IKS 38,2% vs. Gruppe KKS 19,4%).

Die Problematik hierbei, dass Säuglinge zwar insgesamt seltener vom KS betroffen sind, jedoch zu einer Ausprägung eines unvollständigen klinischen Bildes neigen und somit eine Diagnosestellung erschwert wird, beschreiben auch Schnabel et al. in ihrer Publikation. (Schnabel and Hedrich, 2018)

8.2.5 Hauptkriterien und Nebenfunde

Die Gruppe des kompletten Kawasaki-Syndroms fiel durch ein signifikant häufigeres Auftreten der Hauptkriterien Exanthem, Veränderungen an den Extremitäten, Enanthem, Konjunktivitis und Lymphadenopathie auf. Die Beobachtungen von Perrin et al. decken sich in Bezug auf diesen Punkt bis auf das Kriterium Lymphadenopathie, welches in deren Studie bei beiden Gruppen ähnlich häufig vorkam. (Perrin et al., 2009a)

Da das komplette Kawasaki-Syndrom auf dem Vorhandensein der Hauptkriterien basiert, sind unsere Ergebnisse diesbezüglich als logische Folgerung zu werten. Es ergab sich kein bestimmtes Hauptkriterium, welches in der Gruppe des IKS

besonders häufig vorkam. Die Verteilung der Hauptkriterien orientierte sich in der Gruppe des IKS an der Verteilung im Gesamtkollektiv.

Diarrhoen und Emesis wurden bei einigen unserer Patienten beschrieben, Diarrhoen vor allem bei der Gruppe der IKS. Rhinitis und Myringitis waren weitere nebenbefundlich dokumentierte klinische Symptome, welche sich in beiden Gruppen präsentierten.

In einem Fallbericht beschreiben Lazea et al. einen Fall von einem Kawasaki-Syndrom mit gastrointestinalen Beschwerden wie wässriger Durchfall, Erbrechen und Bauchschmerzen als Hauptsymptome (Lazea et al., 2019) und auch Bagrul et al. betonen die Häufigkeit von abdominellen Symptomen beim KS wie Diarrhoe, Erbrechen und abdominale Schmerzen (Bagrul et al., 2018).

Die Variationsbreite an Symptomen beim Kawasaki-Syndrom ist groß und sollte bei der Diagnosestellung bedacht werden, auch wenn nur wenige Hauptkriterien zutreffen und andere Symptome im Vordergrund stehen.

8.2.6 Auffälligkeiten der Laborparameter

Bei der Überprüfung der Laborwerte unserer Patienten zeigten sich Auffälligkeiten bei den Entzündungswerten, den Elektrolyten, dem Blutbild, den IgE-Werten etc.

Im Detail betrachtet trat bei einigen Patienten der vorliegenden Arbeit eine Hyponatriämie auf. Die Ätiologie der Hyponatriämie beim KS wird diskutiert. Verschiedene Ansätze wie die hypotonische Dehydratation, eine inadäquate ADH-Sekretion, renaler Natriumverlust und Natriuresis aufgrund erhöhter BNP (brain natriuretic peptide) Ausschüttung werden als Ursache in Betracht gezogen. Tsuji et al. betonen die Notwendigkeit weiterer Diagnostik, wie das Bestimmen des Natriumgehaltes im Urin, des osmotischen Drucks und des Flüssigkeitsstatus, bei Auftreten einer Hyponatriämie. (Tsuji, 2020)

Watanabe et al. heben hervor, dass eine Hyponatriämie bei den Patienten mit dem KS vorkommt, die eine schwere Inflammation aufweisen, dass jedoch weitere Studien benötigt werden, um den pathogenen Zusammenhang herauszuarbeiten. (Watanabe et al., 2006)

Den Ansätzen der Literatur folgend sollte die Hyponatriämie im Rahmen des KS Beachtung finden. Ob es als Risikofaktor für eine schwere Inflammation und schwere Verläufe zu werten ist, benötigt weitergehende Untersuchungen.

Ein Großteil der Studienpatienten weist erhöhte CRP-Werte, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Procalcitonin und Interleukin-6-Spiegel auf, was auf eine systemische Entzündung hinweist. Insbesondere der CRP-Wert und die Blutsenkungsgeschwindigkeit sind bis auf wenige Ausnahmen bei allen unseren Patienten über dem Normwert. Die Leitlinie zum Kawasaki-Syndrom hebt eine nahezu obligate Erhöhung dieser zwei Entzündungsparameter hervor. (Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V., 2019, November 27)

McC Crindle et al. weisen auf die Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach der Infusion von intravenösen Immunglobulinen hin, sodass für eine Therapiekontrolle der CRP-Wert weitaus besser geeignet ist. Der CRP-Wert normalisiert sich zudem schneller bei abklingender Inflammation. (McC Crindle et al., 2017)

Der Procalcitonin-Wert war in vielen Fällen im Normbereich bei zugleich erhöhten Akute-Phase-Proteinen wie dem CRP-Wert. Es zeigt somit oft nicht den Grad der systemischen Inflammation in allen Patienten mit dem KS an. Die beiden Entzündungsparameter CRP und Procalcitonin zeigten zwar eine Korrelation, als Hinweis für ein KS ist der CRP-Wert jedoch weitaus wichtiger, da er sich bei nahezu allen KS Patienten über dem Grenzwert bewegt.

Zur Abgrenzung anderer Erkrankungen wie der bakteriellen Infektion, bei der die Procalcitonin-Werte meist erhöht sind, (Hamade and Huang, 2020), kann jedoch auch ein Wert innerhalb des Referenzbereichs wertvolle Informationen liefern.

So untersuchten Lee et al. in ihrer Studie den Nutzen des Serum-Procalcitonin Wertes für die Unterscheidung zwischen einer Erkrankung mit dem KS und Infektionserkrankungen bei febrilen Kindern. Es zeigte sich eine signifikant niedrigere PCT-Konzentration bei Patienten mit dem KS im Gegensatz zu bakteriellen Infektionen. (Lee et al., 2017)

Zusammengefasst lässt sich eruieren, dass die Procalcitonin-Konzentration bei der Erkrankung mit dem KS zwar häufig erhöht ist, die Erhöhung jedoch bei

bakteriellen Infektionen prägnanter ist und auch normwertige Konzentrationen im Rahmen des KS möglich sind.

Die Leukozytenerhöhung bei einem Großteil der Patienten steht im Einklang mit Angaben der Literatur (McCrindle et al., 2017). Die Erhebung eines Blutbildes mit Bestimmung der Leukozytenanzahl wird standardisiert bei jedem Patienten mit Fieber, bei dem eine Blutentnahme für notwendig gehalten wird, bestimmt und eignet sich in Kombination mit den oben genannten Entzündungsparametern zur Einschätzung des inflammatorischen Geschehens. Auch für eine Verlaufskontrolle wird die Anzahl der Leukozyten verwendet. Bei fehlender Erhöhung von Leukozyten, CRP und Blutsenkungsgeschwindigkeit ist unter Betrachtung unserer Ergebnisse bezüglich der Laborwerte die Diagnose Kawasaki-Syndrom äußerst unwahrscheinlich.

Eine Dynamik der Laborparameter im Verlauf der unterschiedlichen Zeitpunkte der Erkrankung wurde in dieser Arbeit nicht beleuchtet, was den Vergleich zwischen den verschiedenen Gruppen erschwert. Es wurde der maximal bestimmte Wert des jeweiligen Entzündungsparameter dokumentiert, unbeachtet an welchem Tag der Erkrankung sich der Patient befand. Als oberer Grenzwert der Laborwerte wurde zur Bewahrung der Übersicht und besseren Vergleichbarkeit nur je ein Wert festgelegt. Die Unterschiede der verschiedenen Altersgruppen wurden hierbei nicht beachtet.

Für eine Unterteilung nach Altersgruppen wäre eine größere Anzahl an Patienten notwendig gewesen.

Die Gruppe mit dem IKS zeigt im Gesamtbild höhere Entzündungswerte als die Gruppe des KKS, jedoch statistisch nicht signifikant. Passend zu den hohen Entzündungswerten waren die Patienten mit dem IKS oft schwer betroffen und zeigten starke Symptome auch an atypischen Organsystemen. Ein *Bias* für die tendenziell schwereren Verläufe bei dem IKS könnte sein, dass inkomplette Fälle mit milder klinischer Symptomatik, welche nicht im stationären Rahmen betreut werden müssen, aufgrund der fehlenden Hauptkriterien nicht als KS erkannt werden. Ob das die Ursache für die schweren dokumentierten inkompletten

Kawasaki-Syndrom Fälle ist oder die inkompletten Fälle tatsächlich schwerer betroffen sind lässt sich nicht sicher nachweisen.

Bei Betrachtung der Anzahl der Eosinophilen im Differentialblutbild zeigten sich in unserem Patientenkollektiv überwiegend Werte unterhalb des in dieser Arbeit festgelegten oberen Grenzwert. Beim Vergleich der Gruppen fiel ein höherer Mittelwert in der Gruppe mit dem KKS auf, jedoch statistisch nicht signifikant. In der Literatur finden sich sowohl Publikationen, die einen Zusammenhang zwischen erhöhten Werten an Eosinophilen (prozentual) und dem Kawasaki-Syndrom beschreiben (Liu et al., 2020), als auch solche, die keinen signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl an Eosinophilen und dem KS im Vergleich zur Kontrollgruppe mit anderen fieberhaften Infekten beschreiben (Bae et al., 2012). Der in der Einleitung geschilderte ähnliche Erklärungsansatz der Pathogenese des KS und allergischer Erkrankungen mittels Hygiene-Hypothese und der damit zusammenhängenden gestörten Reifung des Immunsystems führte zu der Erwartung ähnlicher Laborauffälligkeiten. (Huang et al., 2020, Strachan, 1989) Für die Annahme, dass Eosinophile nicht nur bei Patienten mit beispielsweise atopischer Dermatitis erhöht sind, sondern auch bei Patienten mit dem KS fand sich in der vorliegenden Arbeit kein ausreichender Hinweis.

Für die von der Literatur abweichenden Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit bezüglich der Anzahl an Eosinophilen kann als Ursache die fehlende Unterteilung der Patienten in Altersgruppen und den entsprechenden Normwerten in Betracht gezogen werden. Dies wurde aufgrund der nur wenigen bestimmten Werte unterlassen.

Eine tiefergehende Untersuchung bezüglich der Anzahl an Eosinophilen und dem KS benötigt eine Mehrzahl an auf diesen Parameter untersuchten Patienten. Die IgE-Konzentrationen dagegen waren bei 58,6% der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit dem Kawasaki-Syndrom über dem Normwert. Somit konnte in dieser Arbeit der Verdacht auf einen Zusammenhang zwischen der Erkrankung und erhöhten IgE Werten bestätigt werden. Dies entspricht den Aussagen der Literatur. In einem Review von Lee betont er den Zusammenhang

zwischen dem KS und erhöhten IgE Werten. Besonders deutlich zeigt sich in seinen Recherchen der Unterschied zwischen den IgE-Spiegeln sehr junger Erkrankter (jünger als 1 Jahr) und den altersgemäßen Normwerten. (Lee, 2021)

In Zusammenschau der Ergebnisse dieser Arbeit und denen der Literatur bezüglich der Höhe an Immunglobulin E Konzentrationen wird die Wichtigkeit der Befassung mit dem Immunsystem im Rahmen der Pathogenese des KS weiter betont. Zudem zeigt uns dies, dass der IgE-Wert ein durchaus geeigneter Parameter bei Patienten mit dem Verdacht auf ein KS darstellt. Ein niedriger IgE-Wert kann zwar ein KS nicht ausschließen, ein erhöhter Wert kann aber bei weiteren wegweisenden Symptomen gut mit der Diagnose KS in Verbindung gebracht werden.

Eine Thrombozytose wird häufig bei Kindern mit dem KS beobachtet (McC Crindle et al., 2017). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei der Mehrheit unserer Patienten eine Erhöhung der Thrombozytenanzahl über dem Normwert. Die Gruppe mit dem inkompletten KS wies im Vergleich zu der Gruppe des kompletten KS eine signifikant höhere Anzahl an Thrombozyten auf.

McC Crindle et al. weisen auf den Spitzenwert der Thrombozyten in der dritten Krankheitswoche hin (McC Crindle et al., 2017), in der deutschen Leitlinie wird ein Höchstwert ein bis zwei Wochen nach Erkrankungsbeginn erwartet (Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V., 2019, November 27). Die Thrombozyten steigen folglich oft erst in einem späteren Stadium, der subakuten Phase, an (Park and Choi, 2021). Die Patienten mit dem inkompletten KS werden aufgrund der schwierigen Diagnostik häufig erst zu einem späteren Zeitpunkt erkannt und benötigen bei teils schwerwiegendem Verlauf einen längeren stationären Aufenthalt. Dies kann eine Rolle für die erhöhten Thrombozytenwerte in der Gruppe des IKS im Vergleich zum KKS spielen, denn der Zeitpunkt der Thrombozytose seit Fieberbeginn wurde in dieser Arbeit nicht beleuchtet. Es wurde der maximal gemessene Wert während des Krankenhausaufenthaltes verwendet.

Die Thrombozytenanzahl ist ein wichtiger Laborparameter für das Kawasaki-

Syndrom, ist jedoch initial häufig noch normwertig und sollte im Verlauf insbesondere nach der ersten bis zweiten Krankheitswoche kontrolliert werden.

Wie in anderen Publikationen über Laborkonstellationen beim KS beschrieben (Tremoulet et al., 2011) (Newburger et al., 2016), trat auch bei der Mehrheit der Patienten dieser Arbeit eine temporäre Anämie auf. Verglichen mit anderen fieberhaften Erkrankungen berichten Tremoulet et al. beim akuten KS einen niedrigeren Hämoglobinspiegel (Tremoulet et al., 2011). In Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und der Literatur stellt die Hämoglobinkonzentration einen wichtigen Parameter in der Diagnostik des Kawasaki-Syndroms dar. Es muss jedoch beachtet werden, dass es auch bei schweren Infektionen zu einem Abfall des Hämoglobinwertes kommen kann (Means, 2000). Zur Differenzierung zwischen dem KS und schweren Infektionen eignet sich der Parameter somit nicht.

Sowohl eine Hypalbuminämie als auch eine Transaminasen- und GGT-Erhöhung ist häufig bei Patienten mit dem KS zu beobachten (McCrindle et al., 2017). Diese These wird durch die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützt. Niedrige Albuminwerte sind insbesondere bei den Patienten der Gruppe mit dem IKS zu sehen, erhöhte Transaminasen vermehrt bei der Gruppe mit dem KKS.

Es wird beschrieben, dass eine Hypalbuminämie mit einem schweren Verlauf und einem längerem akutem Krankheitsverlauf zusammenhängt. Die *American Heart Association* verwendet den Laborparameter Albumin zusammen mit der Transaminase ALT und anderen Laborwerten auch für einen Algorithmus zur Evaluation eines vermuteten inkompletten Kawasaki-Syndroms. (McCrindle et al., 2017).

Albumin und die Transaminasen sind folglich wichtige Hinweise für ein Kawasaki-Syndrom, insbesondere als Hilfestellung zur Diagnose eines inkompletten KS. Bei starker Abweichung vom Referenzwert kann Albumin einen Risikofaktor für eine schwere Form darstellen.

Bei 16,9% unserer Patienten wurde ein auffälliger Urin im Sinne einer Leukozyturie festgestellt.

Den Stellenwert von Leukozyten im Urin bei der Diagnostik des KS überprüften auch Shike et al. In einer Studie verglichen sie die Urinanalysedaten von KS-Patienten mit einer febrilen Kontrollgruppe. Mit 79% war die Häufigkeit einer Pyurie (erhöhte Anzahl von Leukozyten im Urin) zwar bei der Gruppe mit KS-Patienten höher als bei der febrilen Kontrollgruppe (54%), erwies sich jedoch nicht als spezifischer Indikator für ein KS. (Shike et al., 2009)

Auch der Algorithmus der *American Heart Association* zur Evaluation eines inkompletten KS umfasst bei den Laborauffälligkeiten die Leukozyturie, dennoch wird ebenso auf das Fehlen der Spezifität für das KS hingewiesen (McCrindle et al., 2017).

Der im Vergleich zur Literatur geringe Anteil an Patienten mit einer Leukozyturie in unserer Studie kann durch die verschiedenen verwendeten Methoden zustande kommen. Die Auswertung des Urins unserer Patienten erfolgte meist mittels Urin-Stix, während in der Studie von Shike et al. mittels Durchflusszytometrie (Shike et al., 2009) eine genauere Untersuchung möglich war.

Zusammengefasst ist die Untersuchung des Urins im Allgemeinen bei Patienten mit Fieber ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik und sollte auch bei dem Verdacht auf ein KS erfolgen. Auffälligkeiten wie eine Leukozyturie sind häufig im Rahmen des KS zu beobachten, geben jedoch keine spezifische Aussage.

8.2.7 Zusammenhang des KS mit Infektionen

Wie bereits oben beschrieben findet man zwischen der klinischen Erscheinung und der Laborkonstellation des Kawasaki-Syndroms einige Parallelen zu einer viralen oder bakteriellen Infektion. Die Untersuchungen daraufhin mit Abstrichen, Stuhlproben und Blutkulturen für einen direkten Erregernachweis und serologischen Methoden mit der Fragestellung nach erhöhten IgM-Werten bei akutem Kontakt mit einem Erreger ergaben bei einigen unserer Patienten positive Ergebnisse.

Dies verdeutlicht, dass ein infektiologischer Nachweis die Diagnose für das KS

auf keinen Fall ausschließt. Mehr noch diskutieren Nakamura et al. eine Assoziation der Pathogenese des KS mit einer dysregulierten Immunantwort auf virale und mikrobielle Erreger (Nakamura et al., 2019).

Bei persistierendem Fieber trotz der zunächst kalkulierten antibiotischen Therapie umfasst der nächste Schritt häufig die Erweiterung oder Umstellung des Antibiotikums. Daraus resultierend ergibt sich eine Verzögerung für den Therapiebeginn für das Kawasaki-Syndrom, was das Risiko für Komplikationen erhöht (Hedrich et al., 2018). Bei anhaltendem Fieber und fehlender Verbesserung des klinischen Zustandes und der Laborwerte trotz antibiotischer Therapie sollte an ein Kawasaki-Syndrom gedacht werden und nach weiteren Hinweisen dafür gesucht werden.

8.2.8 Einfluss des Therapiebeginns auf die Erkrankung

Aufgrund dieser enormen Bedeutung eines zeitgerechten Therapiebeginns wurden die Patienten dieser Studie auf den Zeitpunkt der intravenösen Immunglobulin-Gabe seit dem ersten Fiebertag überprüft. Die Gruppe mit dem IKS erhielt eine IVIG-Gabe signifikant später als die Gruppe mit dem KKS. Inkomplette Kawasaki-Syndrome zu erkennen, gestaltet sich häufig schwer. Das untypische Alter, das Fehlen der Hauptkriterien für das KS, das Vorhandensein von atypischen Symptomen können zu der Überlegung anderer Differentialdiagnosen als dem Kawasaki-Syndrom führen. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen vermuten, dass Patienten mit einem inkompletten KS verspätet als solche erkannt werden und somit die Therapie mit Immunglobulinen erst verzögert begonnen wird.

Bei der Betrachtung des Zeitpunktes des Therapiebeginns seit dem stationären Aufenthalt fällt der Unterschied zwischen den Gruppen (KKS vs. IKS) deutlich geringer aus. Der durchschnittliche zeitliche Abstand von der stationären Aufnahme bis zum Therapiebeginn beträgt nur 3,2 Tage im Gegensatz zu durchschnittlich 8,6 Tagen ab Fieberbeginn. Dies lässt vermuten, dass sobald die Kinder unter stationären Bedingungen in Kinderkliniken mit

rheumatologischer Expertise untersucht werden, die Diagnose zügig gestellt werden kann. Bei einem Verdacht auf das Kawasaki-Syndrom sollte eine stationäre Einweisung eingeleitet werden, um den Abstand zwischen Fieberbeginn und erster Immunglobulin-Gabe gering zu halten.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich zudem mit dem Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des Therapiestarts und der Ausprägung von für das KS atypische Organbeteiligungen (atypisches KS). Unsere Untersuchungen ergaben, dass Patienten mit einer Beteiligung atypischer Organsysteme die Immunglobulin-Therapie deutlich später erhielten als diejenigen ohne atypische Beteiligung.

Die deutliche statistische Signifikanz dieser Differenz stellt die Frage, ob die Therapie aufgrund der atypischen Ausprägung und somit erschwerten Diagnosefindung verspätet eingeleitet wurde oder ob eine verspätete Therapie der Auslöser für die Miterkrankung atypischer Organe war. Für die Beantwortung werden weitere Studien benötigt, die einen anderen Studienaufbau als diese Arbeit verwenden. Die retrospektive Analyse der Daten lässt hier keine genaue Differenzierung zwischen dem Beginn der Symptome an atypischen Organsystemen und dem Zeitpunkt zur Therapie zu. Eine genaue Beobachtung atypischer Kawasaki-Syndrome bezüglich des Therapiebeginns ist empfehlenswert, um einen gegebenenfalls pathogenetischen Zusammenhang abzuklären. In Zusammenschau der Ergebnisse diesbezüglich ist ein Zusammenspiel aus beiden genannten Hypothesen zu vermuten.

Bereits 1986 beschrieben Newburger et al. die protektive Wirkung von intravenösen Gammaglobulinen auf die Koronararterien beim Kawasaki-Syndrom bei rechtzeitiger Anwendung (Newburger et al., 1986). Die deutsche Leitlinie betont, dass die Mortalität und Morbidität des KS maßgeblich durch die Herz- und Koronararterienbeteiligung bestimmt wird (Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V., 2019, November 27). Um diese Thesen in der verwendeten Studienpopulation zu überprüfen, wurden die Tage bis zum Therapiebeginn bei Patienten mit und ohne Koronararterienbeteiligung miteinander verglichen. Der Zeitpunkt der Therapiegabe ab dem ersten Tag mit Fieber erwies sich bei den Patienten mit einer Beteiligung der

Koronarien als später. Jedoch konnte statistisch keine Signifikanz nachgewiesen werden. Dennoch spiegelt dieses Ergebnis in Zusammenschau mit den Publikationen anderer Autoren die Wichtigkeit der frühzeitigen Diagnosestellung und dem damit verbundenen Therapiestart wider. Die kardiale Beteiligung stellt einen enorm wichtigen Faktor in der Langzeitprognose des KS dar. Burns et al. schildern, dass circa 20% der Patienten, die in der akuten Phase des KS Koronararterienaneurysmen ausbilden, Koronararterienstenosen entwickeln und darauffolgend medizinische Behandlungsmethoden bei Myokardischämie benötigen (Burns and Glode, 2004).

Bei jedem Kind mit einem möglichen Kawasaki-Syndrom sollten wiederholt klinische, laborchemische und echokardiographische Untersuchungen durchgeführt werden, um eine rechtzeitige Therapie zu gewährleisten.

8.2.9 Therapieschemata

Die Details der durchgeführten Therapieoptionen wurden untersucht. Bei 78,5% unserer Patienten wurde eine Entfieberung nach der ersten Immunglobulin-Infusion erzielt, während 20% eine zweite Infusion mit Immunglobulinen erhielten. In einer Publikation von Durongpisitkul et al. berichteten die Autoren von 11,6% der untersuchten Patienten, die initial nicht auf die Immunglobuline ansprachen (Durongpisitkul et al., 2003). Wallace et al. berichteten von annähernd 23% ihrer Patienten, die eine erneute Immunglobulin-Gabe erforderten (Wallace et al., 2000), somit liegen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Bereich der angegebenen Zahlen der Literatur.

Eine zusätzliche Therapie mit Kortikosteroiden wurde bei 29,2% unserer Patienten durchgeführt. In der aktuellen Literatur gibt es verschiedene Meinungen, wann eine Notwendigkeit der zusätzlichen Therapie mit Kortikosteroiden besteht und mittels welchem Risikoscore eine Einschätzung erfolgen soll (Kobayashi et al., 2009) (Sano et al., 2007). Uehara et al. beschrieben ein höheres Risiko für Koronararterienaneurysmen bei japanischen Patienten, die nicht auf eine IVIG-Therapie ansprachen (Uehara et al., 2008).

Kobayashi et al. kamen zu dem Ergebnis, dass sich bei Patienten mit einem schweren Kawasaki-Syndrom eine Prednisolon-Gabe zusätzlich zu der Standardtherapie mit Immunglobulinen protektiv auf die Koronararterien auswirkt (Kobayashi et al., 2012). In Zusammenschau dieser Ergebnisse muss die Möglichkeit der zusätzlichen Therapie mit Kortikosteroiden insbesondere bei schweren Verläufen oder einem hohen Risiko für ein Nicht-Ansprechen auf die IVIG-Therapie erwogen werden.

Da die verschiedenen *Risikoscores* anhand Patienten bestimmter Nationalitäten entwickelt wurden, erweist sich die Übertragbarkeit auf die Patienten von beispielsweise europäischer Herkunft als kritisch.

Kinder mit dem KS, die ein hohes Risiko für ein Nicht-Ansprechen auf die Therapie ausweisen, benötigen gegebenenfalls eine zusätzliche Initialtherapie mit Kortikosteroiden. Zur genauen Beurteilung dieses Risikos wird ein weiterer Risiko-Score benötigt, der nicht nur auf eine bestimmte Nationalität übertragbar ist.

Wie die Entscheidung für eine zusätzliche Kortikosteroidtherapie bei den Patienten der vorliegenden Arbeit getroffen wurde, kann retrospektiv nicht mehr nachvollzogen werden.

Wie bereits in der Einleitung beschrieben haben Steroide bei einem hohen Risiko für Koronararterienaneurysmen und/oder für ein Therapieversagen Einfluss auf das Outcome und stellen somit ein wichtiges Therapiemittel bei geeigneten Patienten dar.

Weitere Therapiemöglichkeiten wie Interleukin-1-Rezeptorantagonisten fanden in unserem Patientenkollektiv keine Anwendung.

8.2.10 Atypische Fälle des KS

Die Bezeichnung atypisches KS in dieser Arbeit deckt sich nahezu mit der Definition in der Publikation von Falcini et al., die die Kriterien Fieber über mindestens fünf Tage, das Zutreffen von 0-5 Hauptkriterien und den Nachweis der Beteiligung von anderen Organen für das atypische KS listen (Falcini et al., 2012). In dieser Dissertation wird jedoch das atypische KS nicht als eigene

Gruppe betrachtet, sondern den zwei Hauptgruppen, dem KKS und dem IKS zugeordnet.

Über die klassischen Symptome beim KS hinaus zeigten 53,8% unserer Patienten atypische Verläufe. Statistisch signifikant häufiger vertreten war die Betroffenheit atypischer Organsysteme in der Gruppe mit dem IKS (73,5% vs. 32,3% beim KKS).

Laut der Publikation von Sotelo-Cruz variiert in der Literatur über mexikanische Patienten der Anteil von atypischen oder inkompletten Verläufen beim Kawasaki-Syndrom zwischen 20 und 30% (Sotelo-Cruz, 2016). Der Unterschied im prozentualen Anteil der atypischen Kawasaki-Syndrome dieser Studie zu anderen Publikationen lässt sich am ehesten durch die fehlende eindeutige Definition der atypischen Verlaufsform erklären. Ob bereits eine Erhöhung der Transaminasen zu einer Leberbeteiligung gezählt wird oder erst bei einer schweren Hepatitis von atypischer Organbeteiligung gesprochen wird, ist bisher nicht eindeutig festgelegt.

Das KS ist eine systemische Vaskulitis von mittelgroßen Gefäßen. Häufig betroffen sind die Koronararterien, aber auch andere Gefäße mittleren Kalibers. (Pilania et al., 2018). Daraus lässt sich folgern, dass im Rahmen der systemischen Entzündung Gefäße verschiedener Lokalisation betroffen sein können und somit die Symptome stark variieren können.

Bei detaillierter Betrachtung der beteiligten Organsysteme fanden sich Symptome an der Lunge, dem gastrointestinalen System, dem Urogenitalsystem, dem Nervensystem, den Gelenken, den Augen und Ohren.

Zudem wurden Pleuraergüsse und Aszites dokumentiert.

Als das am häufigsten betroffene atypische Organ erwies sich die Lunge, wobei das Ausmaß der pulmonalen Betroffenheit von perihilärer Zeichnungsvermehrung in der Röntgenaufnahme des Thorax bis hin zur akuten hypoxischen respiratorischen Insuffizienz reichte. Beschrieben werden die respiratorischen Zeichen des KS in der Literatur als peribronchiale oder interstitielle Infiltrate in der Bildgebung, sowie als pulmonale Knötchen (McCrinkle et al., 2017, Freeman et al., 2003).

Auch Singh et al. präsentieren in ihrem Fallbericht eine Patientin mit pulmonaler

Symptomatik eines Kawasaki-Syndroms. Trotz mehrwöchiger antibiotischer Therapie entwickelte das Mädchen respiratorische Probleme mit Hypoxie. In der Röntgenaufnahme des Thorax stellte sich ein Hydropneumothorax mit Konsolidierung und Pneumatozele dar. Erst an Tag 32 mit Fieber konnte die richtige Diagnose gestellt werden und mit der Therapie begonnen werden. Die späte Diagnosestellung steht wahrscheinlich in Zusammenhang mit der ungewöhnlichen klinischen Präsentation. (Singh et al., 2018)

Weitere wichtige und häufig betroffene atypische Organsysteme, die beim Kawasaki-Syndrom Symptome aufweisen können, sind die Gallenblase und der Gastrointestinaltrakt. Ein Gallenblasenhydrops beim KS wurde bereits häufig in der Literatur beschrieben, ebenso eine gastroenteritische Symptomatik (Lazea et al., 2019, McCrindle et al., 2017). Auch einige Patienten der vorliegenden Studie zeigten die beschriebenen Auffälligkeiten. Mithilfe einer abdominellen sonographischen Untersuchung können gegebenenfalls Hinweise auf eine gastrointestinale Beteiligung eruiert werden. Die abdominelle Sonographie stellt somit neben der Echokardiographie ein wichtiges Diagnostikum im Rahmen des KS, insbesondere mit atypischen Verläufen, dar.

Auffällig erwies sich in unserem Patientenkollektiv das häufige Auftreten von Pleuraergüssen (6 von 65 Patienten $\hat{=}$ 7,7%). Singh et al. berichten dagegen bei nur 1,83% (11 von 602 Kindern) von einer vorwiegend pulmonalen Beteiligung und bei 54,5% dieser Patienten (1,0% aller Patienten) einen Pleuraerguss (Singh et al., 2018). Ein Vergleich dieser Zahlen mit dem Studiendesign der vorliegenden Arbeit fällt bei einem großen Unterschied der Patientenanzahl schwer. Zudem beschreibt Singh et al. Patienten, die sich in erster Linie mit pulmonalen Symptomen zeigten, (Singh et al., 2018), in unserer Studie jedoch wird jeder dokumentierte Pleuraerguss gewertet, unabhängig der Genese. Es wird beispielsweise nicht unterschieden, ob dieser aus einer Pneumonie oder einem nephrotischen Syndrom heraus resultiert.

Arslanoglu et al. kommen in ihrem case-report und Review zu dem Schluss, dass das KS bei Patienten mit einer Pneumonie oder einem Pleuraerguss, welche nicht auf eine antibiotische Therapie ansprechen, eine wichtige Differentialdiagnose darstellt. Ob das KS durch eine Infektion des Pleuralraumes

getriggert wird oder ob die pulmonalen Auffälligkeiten ein Zeichen der Inflammation des KS darstellen, bleibt ungeklärt. (Arslanoglu Aydin et al., 2019) Die Ergebnisse dieser Arbeit unterscheiden sich zwar was den prozentualen Anteil an Patienten mit atypischer Organbeteiligung anbelangt, jedoch heben unsere Ergebnisse in Zusammenschau mit den Berichten der Literatur über besondere Verlaufsformen die Wichtigkeit für ein Bewusstsein der untypischen Ausprägungsarten des Kawasaki-Syndroms hervor.

Das Fehlen eines pathognomonischen Symptoms oder eines sicheren Tests und die rein klinischen Hauptkriterien machen eine Diagnosestellung zu einer Schwierigkeit. Insbesondere bei atypischen und inkompletten Verläufen ist eine Unterscheidung des KS zu anderen Differentialdiagnosen wie fieberhaften Infektionen enorm herausfordernd. Umso wichtiger ist die Auseinandersetzung mit diesen komplizierten Fällen, deren Risiko für eine Koronararterienbeteiligung durch eine rechtzeitige leitliniengerechte Therapie vermindert werden kann.

Bei deutlicher Ausprägung der atypischen Symptome können die Hauptkriterien des KS in den Hintergrund rücken und so die Diagnose erschwert werden.

8.2.11 Kardiale Beteiligung

Die Langzeitprognose nach der Erkrankung mit einem KS wird maßgeblich von dem Ausmaß der kardialen Beteiligung bestimmt (McCrinkle et al., 2017). Auch diese Arbeit beschäftigt sich mit der Häufigkeit und Art der Herzbeteiligung im Rahmen des KS. Die Definition einer Koronararterienbeteiligung umfasst in den aufgeführten Ergebnissen jegliche echokardiographischen Auffälligkeiten wie eine Betonung der Koronarien, ein Kalibersprung, eine Ektasie, ein Aneurysma etc.

Unsere Auswertungen ergaben bei 30,8% der Patienten Auffälligkeiten an den Koronarien (35,3% aller Patienten mit dem IKS vs. 25,8% aller Patienten mit einem KKS). Das hohe Risiko einer Koronararterienbeteiligung bei Patienten mit einem inkompletten KS wurde unter anderem in der Publikation von Hedrich et al. geschildert (Hedrich et al., 2018) und kann anhand unserer Ergebnisse

gestützt werden, obgleich der Fisher's Exact Test keine Signifikanz dafür nachweist.

Neben Koronararterienaneurysmen, welche teils erst nach einigen Wochen auftreten, kann es im frühen Stadium des KS bereits zu einem Perikarderguss kommen (Hedrich et al., 2018). Bei 32,3% der Patienten dieser Arbeit wurde ein Perikarderguss beschrieben. Aufgrund des geringen Ausmaßes erlitt keiner der Kinder hierdurch eine hämodynamische Problematik.

Eine Myokarditis wurde bei nur zwei unserer Patienten beschrieben.

8.3 Limitationen der Studie

Es ergeben sich in dem hier verwendeten Studiendesign (retrospektive Datenanalyse) einige Limitationen:

Die Vorgehensweise der behandelnden Ärzte und Ärztinnen bezüglich der Diagnosestellung und der Bewertung der klinischen Symptome ist im Nachhinein nicht überprüfbar und kann sich zusätzlich durch die verschiedenen Behandlungsteams stark unterscheiden. Da die Diagnose des KS insbesondere auf klinischen Kriterien basiert, welche subjektiv eingeschätzt werden, kann die Erkrankung sowohl unter- als auch überdiagnostiziert werden. Auch kann es hierdurch zu veränderten Anteilen an kompletten und inkompletten KS-Fällen kommen. Wenn Symptome fälschlicherweise als zutreffendes Hauptkriterium oder andersherum trotz Zutreffen nicht als Hauptkriterium erachtet werden, können Patienten möglicherweise einer falschen Gruppe zugeordnet werden und somit die Ergebnisse verändert werden.

Eine weitere Schwäche der retrospektiven Herangehensweise ist der ausgeprägte Unterschied der gesammelten Patienteninformationen bezüglich der Qualität und Quantität der Angaben. Oft waren Parameter aus den elektronisch verfügbaren Fallaufzeichnungen nicht ersichtlich, die für eine umfassende Darstellung notwendig gewesen wären. Wie bereits in Kapitel 6.1 beschrieben, wurden die ausschließlich aus dem SAP-System entnommenen Informationen nicht durch ein Aktenstudium ergänzt.

In Bezug auf die Laborparameter ist zudem zu erwähnen, dass der Umfang der abgenommenen Werte im Verlauf der Zeit stark differierte. Diese Tatsache resultiert vermutlich aus dem langem Beobachtungszeitraum und dem damit verbundenen Wechsel der Behandlungsteams.

Als allgemeinen Limitationen retrospektiver Studien wäre noch zu nennen: Kausalzusammenhänge können zwar vermutet werden, jedoch sind für eine Überprüfung der aufgestellten Hypothesen weitere prospektive Studien notwendig. Zudem könnten in diesem Studiendesign Störfaktoren (*Confounder*), welche gegebenenfalls einen Einfluss auf die Ergebnisse übten, jedoch nicht erfasst wurden, Zusammenhänge verzerren.

8.4 Fazit aus der Studie

Eine Diagnosestellung für das KS ist eine große Herausforderung für behandelnde Pädiater und Pädiaterinnen. Der fehlende pathognomonische Test und die hohe Variationsbreite an klinischen, laborchemischen und bildgebenden Hinweisen, sowie die Ähnlichkeit zu anderen fieberhaften Infektionen (Cox and Sallis, 2009) machen eine sichere und zügige Diagnosefindung komplex. In dieser Studie erarbeiteten wir wichtige Eigenschaften von Kindern mit einem KS. Zunächst muss die oberste Grundvoraussetzung für einen Verdacht auf das KS erfüllt sein: Fieber über mehrere Tage

Je mehr der Hauptkriterien erfüllt sind, desto wahrscheinlicher ist die Diagnose für ein KS. Doch wie in dieser Arbeit beleuchtet wurde, ist das Erfüllen von mindestens 4 Hauptkriterien nicht zwingend erforderlich, um die Diagnose KS zu stellen.

Wichtig ist auch zu bedenken, dass die Hauptkriterien nicht immer zeitgleich vorhanden sind und leicht übersehen werden können. Eine genaue Anamnese über das Auftreten von Hauptkriterien, welche gegebenenfalls zum Zeitpunkt der Vorstellung bereits vergangen sind, und eine tägliche klinische Untersuchung der Patienten mit erhöhter Aufmerksamkeit auf das Auftreten von typischen

Symptomen für das KS sind somit ein wesentlicher Bestandteil für die Diagnosefindung.

Nebenbefundlich können während einer Erkrankung mit dem KS zudem außerhalb der klassischen Symptome häufig Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoen und Rhinitis auftreten. Diese Symptome sollten folglich nicht von der Verdachtsdiagnose KS ablenken.

Der Zusammenhang des KS mit altersspezifischen Besonderheiten wurde bereits in der Einleitung diskutiert. Da unsere Ergebnisse im Einklang mit der Literatur (s.o.) betonen, dass insbesondere Kinder im Alter von 0-5 Jahren von der Erkrankung betroffen sind, sind wir der Meinung, dass das Alter von vorgestellten Kindern berücksichtigt werden sollte. Die Wahrscheinlichkeit für die Erkrankung mit einem KS ist bei Kindern in diesem Altersspektrum besonders hoch. Zu betonen ist jedoch, dass Kinder bis zum Alter von 17 Jahren in die vorliegende Studie eingeschlossen wurden, womit ein solches untypisches Alter kein Ausschlusskriterium sein darf. Insbesondere da die älteren Kinder in unserer Studie oft an der inkompletten Form des KS erkrankten, was die Diagnosefindung noch weiter erschwert, sollten bei einem Verdacht auf das KS auch bei Kindern außerhalb des typischen Alters weitere Untersuchungen erfolgen.

Welche Untersuchungen auf Basis der hier erarbeiteten Ergebnisse bei der Diagnosefindung helfen können wird in Folgendem diskutiert:

Laborchemisch bewiesen sich in dieser Arbeit der CRP-Wert und die Blutsenkungsgeschwindigkeit als besonders wichtige Parameter. Der CRP-Wert war bei all unseren Patienten über dem Normbereich, die BSG zeigte sich bei allen mit Ausnahme von zwei Patienten erhöht. Daraus lässt sich folgern, dass die Erhöhung dieser beiden Werte nahezu eine Voraussetzung für die Diagnose eines KS darstellen. Es legt die Hypothese nahe, dass die beiden Entzündungswerte einen hohen negativ prädiktiven Wert aufweisen. Sind beide oder einer davon im Normbereich, ist die Diagnose eines akuten KS äußerst unwahrscheinlich. Da eine Erhöhung der Entzündungswerte auch bei anderen fieberhaften Erkrankungen wie beispielsweise bakterielle und virale Infektionen vorkommen kann (Li et al., 2021), sind die Werte jedoch unspezifisch.

Zusätzlich kann der Entzündungsparameter Interleukin-6 (IL-6) bei der

Erkrankung mit einem KS von Bedeutung sein. Da der IL-6-Wert bei nur wenigen unserer Patienten bestimmt wurde, lässt sich nur eingeschränkt eine Bewertung dieses Parameters abgeben. In unserer Studie lag der IL-6-Wert jedoch bei allen Patienten oberhalb des Normbereiches. Ein Bestimmen beim Verdacht auf ein KS ist, basierend auf den Ergebnissen dieser Studie, kann die Diagnose unterstützen. Ein zusätzlicher Nutzen zum CRP kann jedoch infrage gestellt werden.

Weitere Laborauffälligkeiten im Rahmen eines KS sind eine Leukozyten-erhöhung, eine Hyponatriämie, eine Erhöhung der IgE Konzentration, eine Thrombozytose und eine Anämie. Zudem sind eine Erhöhung der Transaminasen, von γ -GT und das Auftreten einer Hypalbuminämie häufig zu beobachten.

Somit empfiehlt sich bei Kindern mit einem Verdacht auf das KS eine umfassende Laboruntersuchung. Sollten die Entzündungsparameter (insbesondere der CRP-Wert und die BSG) normwertig sein, ist eine andere Diagnose wahrscheinlicher. Sind die Werte erhöht, können die beschriebenen weiteren laborchemischen Auffälligkeiten bei einem KS als Hinweise für ein KS gesehen werden. Da in dieser Arbeit der zeitliche Verlauf der Laborparameter nicht untersucht wurde, können die Laborwerte zu unterschiedlichen Zeitpunkten auffällig sein. Eine wiederholte Blutentnahme ist somit meist notwendig. Zudem handelt es sich bei den oben genannten Parametern lediglich um Hinweise, die in Kombination mit klinischen Auffälligkeiten für ein KS sprechen können.

Das Vorgehen bei febrilen Patienten umfasst meist Untersuchungen auf infektiologische Ursachen. Ein wichtiger Fallstrick in der Diagnostik des KS kann sein, dass in Abstrichen oder serologischen Untersuchungen tatsächlich pathogene Keime gefunden werden und dennoch nicht als alleiniger Grund für den Zustand des Patienten verantwortlich sind. So wurde ein Großteil unserer Patienten bei Verdacht einer bakteriellen Infektion als Auslöser für das Fieber mit Antibiotika therapiert. Bei ausbleibender Entfieberung muss aber trotz des Nachweises eines Keims an das KS gedacht werden, da dies häufig zusammen auftreten kann. Erschwerend für die Diagnosestellung kommt außerdem hinzu, dass das KS leicht mit fieberhaften Infektionen verwechselt werden kann (Cox

and Sallis, 2009). Denn einige klinische Merkmale des KS wie konjunktivale Gefäßinjektionen, Ausbildung eines Exanthems und Lymphadenopathie sind ebenso Merkmale von Viruserkrankungen (beispielsweise Masern, Adenovirus oder Enterovirus) (Pilania et al., 2018).

Einige wichtige Unterscheidungsmerkmale werden im Folgenden geschildert.

Sowohl bei einer Infektion mit dem Adenovirus als auch beim KS sind häufig konjunktivale Injektionen zu sehen. Exsudate treten jedoch nur beim Adenovirus auf (Owens and Plewa, 2022), während für das KS eine non-exsudative Konjunktivitis charakteristisch ist (Newburger et al., 2016).

Bei viralen Infektionen mit Adenoviren oder ECHO-Viren zeigen sich zudem im Gegensatz zum KS im Allgemeinen nicht so starke Zeichen einer systemischen Entzündung. Ein weiterer Unterschied sind die Auffälligkeiten an den Extremitäten beim KS wie dem Palmar/Plantarerythem und/oder der Schuppung (periungual beginnend), die untypisch für die oben genannten Viruserkrankungen sind. (Cox and Sallis, 2009)

Eine weitere, den Symptomen des KS ähnliche Erkrankung, ist Scharlach. Kinder, die an Scharlach erkrankt sind, zeigen häufig - ebenso wie beim KS – ein Exanthem, Enanthem, zervikale Lymphadenopathie und im Verlauf eine Schuppung. Eine detaillierte Untersuchung kann Hinweise für eine der beiden Erkrankungen liefern. So beginnt im Unterschied zum KS die Schuppung bei einer Erkrankung mit Scharlach nicht periungual und ist flächig, sondern erscheint diffus und flockig. Auch ist das Exanthem typischerweise sandpapierartig und die Patienten weisen häufig eine periorale Blässe auf. Darüber hinaus können das Auftreten einer eitrigen Tonsillitis und das Fehlen einer Bindehautentzündung beim Scharlach eine Unterscheidung der beiden Erkrankungen erleichtern. (Cox and Sallis, 2009)

Als weiteres wichtiges Unterscheidungsmerkmal gilt das Ansprechen auf antibiotische Therapie. Wenn Kinder mit einem positiven Schnelltest oder einer Kultur für Streptokokken der Gruppe A nach 24 bis 48 Stunden Antibiotikatherapie keine Verbesserung zeigen und einige klinische Merkmale eines KS aufweisen, sollte die Diagnose eines KS erneut in Betracht gezogen werden. (McCrindle et al., 2017)

Weitere Vorschläge für ein Vorgehen beim Verdacht auf ein KS werden in Folgendem abgehandelt:

Auch durch bildgebende Verfahren können Hinweise für ein KS gesammelt werden. Zum einen gehört die Echokardiographie zu einem wichtigen Bestandteil in der Betreuung und Behandlungskontrolle von Patienten mit einem KS. Sie sollte bei einem Verdacht auf ein KS oder gesichertem KS in regelmäßigen Abständen wiederholt werden, wobei ein genaues Procedere in dieser Arbeit nicht untersucht wurde. Zeigen sich hierbei Auffälligkeiten wie Betonung, Ektasien und/oder Aneurysmen an den Koronararterien, ist die Diagnose KS bei passender Krankheitsgeschichte (s.o.) äußerst wahrscheinlich. Ein prompter Therapiebeginn mit Immunglobulinen und hochdosiertem ASS ist dann erforderlich, um langfristige Schäden für die jungen Patienten zu minimieren (Burns and Glode, 2004). Die Patienten dieser Studie zeigten zudem häufig einen leichten Perikarderguss als Zeichen einer Betroffenheit des Herzbeutels, selten wurde auch eine Myokarditis beschrieben. Somit kann auch ein Perikarderguss ein Hinweis für ein KS bedeuten und sollte Beachtung bei der echokardiographischen Untersuchung finden.

Zum anderen wurde bei unseren Patienten häufig Auffälligkeiten in der Röntgenaufnahme des Thorax beschrieben. Diese Art der Bildgebung sollte jedoch nicht als Standard bei jedem Verdacht auf ein KS durchgeführt werden, sondern nur bei Patienten mit respiratorischen Auffälligkeiten oder pathologischen auskultatorischen Befunden der Lunge. Häufig wiesen unsere Patienten eine atypische Beteiligung der Lunge auf, was teils als peribronchiale oder perihiläre Zeichnungsvermehrung im Röntgen-Thorax auffiel. Eine Abgrenzung röntgenologischer Auffälligkeiten zur bakteriellen oder viralen Pneumonie erfordert gegebenenfalls weitere Untersuchungen. Jedoch sollte bedacht werden, dass ein anhaltendes Fieber bei Patienten mit auffälliger Röntgen-Thorax Aufnahme trotz antibiotischer Therapie auf ein KS hinweisen kann.

Darüber hinaus spielt auch die Sonographie eine wichtige Rolle. Sie ist eine schnelle, nicht-invasive und günstige Untersuchungsmethode ohne Strahlenbelastung, die wichtige Hinweise - insbesondere für atypische Varianten

des KS - darstellen kann. Der Fokus einer abdominalen Ultraschalluntersuchung im Rahmen des Verdachts auf ein KS sollte auf das Darstellen der Gallenblase (Hinweise auf einen Hydrops? Zeichen der Cholezystitis?), der Leber (Lebervergrößerung?), der Nieren (Hyperechogenität? sonstige Auffälligkeiten?) und der Körperhöhlen (Aszites? Pleuraerguss?) liegen. Insbesondere bei Kindern mit Verdacht auf ein KS, welche an abdominalen Schmerzen oder gastroenteritischen Symptomen leiden, kann eine sonographische Untersuchung sinnvoll sein.

Aufgrund der vielen Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung ist ein hohes Maß an Erfahrung mit der Erkrankung hilfreich für die behandelnden Pädiater und Pädiaterinnen. Eine Unterscheidung des KS zu anderen Erkrankungen bleibt weiterhin eine große Herausforderung. Das Bewusstsein für das häufige Auftreten von atypischen und inkompletten Varianten soll dabei helfen, die korrekte Diagnose zukünftig schneller zu stellen und mittels prompter Therapie schwere Folgeschäden zu verhindern.

Das Zusammenspiel aus der genauen Beobachtung klinischer Symptome, der Durchführung hier beschriebener Laboruntersuchungen und, sofern indiziert, das Veranlassen bildgebender Untersuchungen ist im Hinblick auf die Ergebnisse dieser Arbeit der richtige Weg für eine korrekte und frühzeitige Diagnosestellung des KS.

9 Zusammenfassung

Hintergrund:

Das Kawasaki-Syndrom (KS) ist eine akute selbstlimitierende Vaskulitis der mittelgroßen Gefäße, die insbesondere Kinder im Alter von 0-5 Jahren betrifft. Typischerweise kommt es zu persistierendem Fieber und klinischen Auffälligkeiten an Haut, Schleimhaut, Lymphknoten und Konjunktiven, welche als Hauptkriterien die Diagnose bestimmen.

Nach Anzahl der zutreffenden Hauptkriterien wird eine komplette und eine inkomplette Ausprägung des Kawasaki-Syndroms unterschieden. Der fehlende pathognomonische Test und die für sich genommen unspezifischen Einzelsymptome des KS stellen für Pädiater eine große Herausforderung in der Diagnosestellung dar.

Die Ätiologie des KS ist schwer greifbar, wobei es einige wichtige Erklärungsansätze gibt. Der Einfluss der Saisonalität, infektiöse Trigger, Störungen in der Reifung des Immunsystems und genetische Eigenschaften spielen in Kombination eine große Rolle in der Ätiopathogenese des KS.

Die Behandlung des KS erfolgt mit intravenösen Immunglobulinen und ASS, wobei ein frühzeitiger Therapiebeginn großen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung nimmt. Unbehandelt erleiden 20-25% der Patienten eine Beteiligung der Koronararterien, was zu Langzeitfolgeschäden führen kann. Mittels rechtzeitiger Therapie wird das Risiko deutlich gesenkt. Das KS ist die häufigste Ursache erworbener Herzerkrankungen in den Industrienationen im Kindesalter, was im Zusammenspiel mit der wirksamen Therapiemöglichkeit beim KS die Wichtigkeit der korrekten und frühzeitigen Diagnosestellung betont.

Fragestellung:

Welche klinischen und laborchemischen Parameter helfen bei der Diagnosestellung? Welche Unterschiede und Gemeinsamkeiten weisen die Gruppen komplettes und inkomplettes KS auf? Welche verschiedenen Formen und Facetten des KS gibt es? Welchen Einfluss hat der Therapiebeginn auf die

Beteiligung von Koronararterien und anderen für das KS atypischen Organsystemen?

Material und Methoden:

Es wurde eine retrospektive Datenanalyse von Patienten mit der Diagnose Kawasaki-Syndrom, welche zwischen Januar 2015 und März 2019 in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der München Klinik Harlaching und Schwabing behandelt wurden, durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte mittels DRG-Auswertung aus dem Klinikinformationssystem. Die gesammelten Informationen umfassten Anamnese, klinische Untersuchung, Abdomensonographie, EKG, Echokardiographie, umfangreiche Labordiagnostik und durchgeführte Therapien.

Ergebnisse:

Von 65 Patienten hatten 31 (47,7%) ein komplettes und 34 (52,3%) ein inkomplettes KS. Ein Großteil der Patienten war zwischen 0 und 5 Jahre alt, vereinzelt waren jedoch auch Jugendliche betroffen. Kinder mit einem inkompletten KS waren im Vergleich zum kompletten KS jünger, neigten zu höheren Entzündungswerten und einer höheren Anzahl von Thrombozyten, erhielten die Therapie später und wiesen signifikant häufiger eine atypische Organbeteiligung auf.

Gesamt waren 53,8% der Patienten von Symptomen an für das KS atypischen Organsystemen betroffen. Besonders häufig beteiligt war die Lunge und das gastrointestinale System, auch Pleuraergüsse und Aszites traten auf.

Auffällig war, dass Patienten mit atypischem KS die Therapie signifikant später erhielten als Patienten ohne atypische Beteiligung. Auch diejenigen mit Koronararterienbeteiligung wurden im Vergleich zu Kindern ohne derartige Auffälligkeiten tendenziell später therapiert (nicht signifikant).

Laborchemisch charakteristisch für das KS wiesen unsere Patienten stark erhöhte Entzündungsparameter, insbesondere CRP-Werte, BSG, IL-6-Werte und Leukozyten bei ziemlich genau zweigeteilter normwertiger und erhöhter Procalcitonin-Konzentration auf. Als weitere Laborauffälligkeiten zeigten sich:

Hyponatriämie, erhöhte IgE-Werte und Anzahl Eosinophiler, Thrombozytose, Anämie, Hypalbuminämie, erhöhte Transaminasen und γ -GT.

Diskussion:

Der hohe Anteil an Patienten mit inkomplettem oder atypischem KS betont die große Variationsbreite der Erkrankung und die Wichtigkeit abgesehen von den klassischen Hauptkriterien auch auf laborchemische, klinische und bildgebende Auffälligkeiten zu achten, die bereits im Zusammenhang mit dem KS beschrieben wurden (s.o.).

Zur genaueren Untersuchung der prädiktiven Werte und der Spezifität der oben beschriebenen Laborauffälligkeiten beim KS könnte eine prospektive Studie einen Fortschritt in der Diagnostik des KS erbringen.

In Bezug auf den Zeitpunkt des Therapiebeginns und dessen Auswirkungen nehmen wir an, dass ein späterer Therapiestart nicht nur im Zusammenhang mit einer Koronararterienbeteiligung, sondern auch mit einer atypischen Organbeteiligung steht. Es kann jedoch auf Basis dieser Arbeit nicht differenziert werden, ob der spätere Therapiebeginn Ursache für ein atypisches KS darstellt oder aufgrund der atypischen Erscheinungsform die Therapie verspätet begonnen wurde.

Aufgrund des in der vorliegenden Arbeit hohen Anteils an Patienten mit atypischem und inkomplettem KS und der schwierigen Diagnosestellung dieser Patienten, sollten diese vermehrt im Fokus zukünftiger Studienplanungen stehen. In Zusammenschau der Ergebnisse dieser Studie lässt sich erneut betonen, wie wesentlich die zeitige Diagnosestellung und ein prompter Therapiebeginn ist, um die betroffenen Kinder vor schweren Verläufen und Langzeitschäden, insbesondere am Herzen, zu bewahren.

10 Literaturverzeichnis

- AKAGI, T., KATO, H., INOUE, O. & SATO, N. 1990. A study on the optimal dose of aspirin therapy in Kawasaki disease--clinical evaluation and arachidonic acid metabolism. *Kurume Med J*, 37, 203-8.
- ARONSON, F. R., LIBBY, P., BRANDON, E. P., JANICKA, M. W. & MIER, J. W. 1988. IL-2 rapidly induces natural killer cell adhesion to human endothelial cells. A potential mechanism for endothelial injury. *J Immunol*, 141, 158-63.
- ARSLANOGLU AYDIN, E., DEMIR, S., AYDIN, O., BILGINER, Y. & OZEN, S. 2019. Pleural effusion as an atypical presentation of Kawasaki disease: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*, 13, 344.
- BAE, Y. J., KIM, M. H., LEE, H. Y., UH, Y., NAMGOONG, M. K., CHA, B. H. & CHUN, J. K. 2012. Elevated Serum Levels of IL-21 in Kawasaki Disease. *Allergy Asthma Immunol Res*, 4, 351-6.
- BAGRUL, D., KARADENIZ, E. G. & KOCA, S. 2018. Gastrointestinal involvement in Kawasaki disease: a case report. *Cardiol Young*, 28, 1070-1073.
- BAYRY, J., LACROIX-DESMAZES, S., CARBONNEIL, C., MISRA, N., DONKOVA, V., PASHOV, A., CHEVAILLER, A., MOUTHON, L., WEILL, B., BRUNEVAL, P., KAZATCHKINE, M. D. & KAVERI, S. V. 2003. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. *Blood*, 101, 758-65.
- BERDA-HADDAD, Y., ROBERT, S., SALERS, P., ZEKRAOUI, L., FARNARIER, C., DINARELLO, C. A., DIGNAT-GEORGE, F. & KAPLANSKI, G. 2011. Sterile inflammation of endothelial cell-derived apoptotic bodies is mediated by interleukin-1 α . *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108, 20684-20689.
- BRUTON, O. C. 1952. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*, 9, 722-8.
- BURNS, J. C. 2017. Frequently asked questions regarding treatment of Kawasaki disease. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2017, e201730.
- BURNS, J. C., CAPPARELLI, E. V., BROWN, J. A., NEWBURGER, J. W. & GLODE, M. P. 1998. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J*, 17, 1144-8.
- BURNS, J. C. & FRANCO, A. 2015. The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Expert Rev Clin Immunol*, 11, 819-25.
- BURNS, J. C. & GLODE, M. P. 2004. Kawasaki syndrome. *Lancet*, 364, 533-44.
- BURNS, J. C., HERZOG, L., FABRI, O., TREMOULET, A. H., RODÓ, X., UEHARA, R., BURGNER, D., BAINTO, E., PIERCE, D., TYREE, M. & CAYAN, D. 2013a. Seasonality of Kawasaki disease: a global perspective. *PLoS One*, 8, e74529.
- BURNS, J. C., HERZOG, L., FABRI, O., TREMOULET, A. H., RODO, X., UEHARA, R., BURGNER, D., BAINTO, E., PIERCE, D., TYREE, M., CAYAN, D. & KAWASAKI DISEASE GLOBAL CLIMATE, C. 2013b. Seasonality of Kawasaki disease: a global perspective. *PLoS One*, 8, e74529.
- BURNS, J. C., KUSHNER, H. I., BASTIAN, J. F., SHIKE, H., SHIMIZU, C., MATSUBARA, T. & TURNER, C. L. 2000. Kawasaki disease: A brief history. *Pediatrics*, 106, E27.
- BURNS, J. C. & NEWBURGER, J. W. 2012. Genetics insights into the pathogenesis of Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Genet*, 5, 277-8.
- CHAMBERLAIN, J. L. & PERRY, L. W. 1971. Infantile periarteritis nodosa with coronary and brachial aneurysms: A case diagnosed during life. *The Journal of Pediatrics*, 78, 1039-1042.
- CHANG, F. Y., HWANG, B., CHEN, S. J., LEE, P. C., MENG, C. C. & LU, J. H. 2006. Characteristics of Kawasaki disease in infants younger than six months of age. *Pediatr Infect Dis J*, 25, 241-4.

- CHEN, Y. J., GUO, M. M., CHANG, L. S. & KUO, H. C. 2022. The Impact of Onset Age on Eosinophils in Kawasaki Disease. *Biomedicines*, 10.
- COX, J. R. & SALLIS, R. E. 2009. Recognition of kawasaki disease. *Perm J*, 13, 57-61.
- CURTIS, N., ZHENG, R., LAMB, J. R. & LEVIN, M. 1995. Evidence for a superantigen mediated process in Kawasaki disease. *Arch Dis Child*, 72, 308-11.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE KARDIOLOGIE UND ANGEBORENE HERZFEHLER E.V., G. F. K.-U. J. 2019, November 27. *Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler Kawasaki Syndrom* [Online]. Available: http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/2019_11_27_Kawasaki_LL_final.21.10.2019.li.pdf [Accessed].
- DIONNE, A., SON, M. B. F. & RANDOLPH, A. G. 2022. An Update on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 41, e6-e9.
- DUONG, T. T., SILVERMAN, E. D., BISESSAR, M. V. & YEUNG, R. S. 2003. Superantigenic activity is responsible for induction of coronary arteritis in mice: an animal model of Kawasaki disease. *Int Immunol*, 15, 79-89.
- DURANDY, A., KAVERI, S. V., KUIJPERS, T. W., BASTA, M., MIESCHER, S., RAVETCH, J. V. & RIEBEN, R. 2009. Intravenous immunoglobulins--understanding properties and mechanisms. *Clin Exp Immunol*, 158 Suppl 1, 2-13.
- DURONGPISITKUL, K., SOONGSWANG, J., LAOHAPRASITIPORN, D., NANA, A., PRACHUABMOH, C. & KANGKAGATE, C. 2003. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*, 24, 145-8.
- DUSSER, P. & KONÉ-PAUT, I. 2017. IL-1 Inhibition May Have an Important Role in Treating Refractory Kawasaki Disease. *Front Pharmacol*, 8, 163.
- EGAMI, K., MUTA, H., ISHII, M., SUDA, K., SUGAHARA, Y., IEMURA, M. & MATSUIISHI, T. 2006. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*, 149, 237-40.
- FALCINI, F., OZEN, S., MAGNI-MANZONI, S., CANDELLI, M., RICCI, L., MARTINI, G., CUTTICA, R. J., OLIVEIRA, S., CALABRI, G. B., ZULIAN, F., PISTORIO, A., LA TORRE, F. & RIGANTE, D. 2012. Discrimination between incomplete and atypical Kawasaki syndrome versus other febrile diseases in childhood: results from an international registry-based study. *Clin Exp Rheumatol*, 30, 799-804.
- FERRARA, G., GIANI, T., CAPARELLO, M. C., FARELLA, C., GAMALERO, L. & CIMAZ, R. 2020. Anakinra for Treatment-Resistant Kawasaki Disease: Evidence from a Literature Review. *Paediatr Drugs*, 1-8.
- FINBERG, R. W., NEWBURGER, J. W., MIKATI, M. A., HELLER, A. H. & BURNS, J. C. 1992. Effect of high doses of intravenously administered immune globulin on natural killer cell activity in peripheral blood. *J Pediatr*, 120, 376-80.
- FRANCO, A., SHIMIZU, C., TREMOULET, A. H. & BURNS, J. C. 2010. Memory T-cells and characterization of peripheral T-cell clones in acute Kawasaki disease. *Autoimmunity*, 43, 317-24.
- FREEMAN, A., CRAWFORD, S., FINN, L., LÓPEZ-ANDREU, J., FERRANDO-MONLEÓN, S., PÉREZ-TAMARIT, D., CORNWALL, M., SHULMAN, S. & ROWLEY, A. 2003. Inflammatory Pulmonary Nodules in Kawasaki Disease. *Pediatric pulmonology*, 36, 102-6.
- FURUSHO, K., SATO, K., SOEDA, T., MATSUMOTO, H., OKABE, T., HIROTA, T. & KAWADA, S. 1983. High-Dose Intravenous Gammaglobulin for Kawasaki Disease. *The Lancet*, 322.
- HAMADE, B. & HUANG, D. T. 2020. Procalcitonin: Where Are We Now? *Crit Care Clin*, 36, 23-40.

- HATA, A. & ONOUCHI, Y. 2009. Susceptibility genes for Kawasaki disease: toward implementation of personalized medicine. *J Hum Genet*, 54, 67-73.
- HEDRICH, C. M., SCHNABEL, A. & HOSPACH, T. 2018. Kawasaki Disease. *Front Pediatr*, 6, 198.
- HEYDARI, F. S., ZARE, S. & ROOHBAKHSH, A. 2021. Inhibition of Interleukin-1 in the Treatment of Selected Cardiovascular Complications. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*, 16, 219-227.
- HU, T., DONG, Y., YANG, C., ZHAO, M. & HE, Q. 2021. Pathogenesis of Children's Allergic Diseases: Refocusing the Role of the Gut Microbiota. *Front Physiol*, 12, 749544.
- HUANG, P. Y., HUANG, Y. H., GUO, M. M., CHANG, L. S. & KUO, H. C. 2020. Kawasaki Disease and Allergic Diseases. *Front Pediatr*, 8, 614386.
- IMBACH, P., D'APUZZO, V., HIRT, A., ROSSI, E., VEST, M., BARANDUN, S., BAUMGARTNER, C., MORELL, A., SCHÖNI, M. & WAGNER, H. P. 1981. High-Dose Intravenous Gammaglobulin for Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Childhood. *The Lancet*, 317, 1228-1231.
- JAKOB, A., WHELAN, J., KORDECKI, M., BERNER, R., STILLER, B., ARNOLD, R., VON KRIES, R., NEUMANN, E., ROUBINIS, N., ROBERT, M., GROHMANN, J., HÖHN, R. & HUFNAGEL, M. 2016. Kawasaki Disease in Germany: A Prospective, Population-based Study Adjusted for Underreporting. *Pediatr Infect Dis J*, 35, 129-34.
- KATO, H., KOIKE, S. & YOKOYAMA, T. 1979. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics*, 63, 175-9.
- KAUFMAN, G. N., MASSOUD, A. H., DEMBELE, M., YONA, M., PICCIRILLO, C. A. & MAZER, B. D. 2015. Induction of Regulatory T Cells by Intravenous Immunoglobulin: A Bridge between Adaptive and Innate Immunity. *Frontiers in Immunology*, 6.
- KAWASAKI, T. 1967. [Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children]. *Arerugi*, 16, 178-222.
- KAWASAKI, T. 2006. Kawasaki disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 82, 59-71.
- KAWASAKI, T., KOSAKI, F., OKAWA, S., SHIGEMATSU, I. & YANAGAWA, H. 1974. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics*, 54, 271-6.
- KESSEL, A., AMMURI, H., PERI, R., PAVLOTZKY, E. R., BLANK, M., SHOENFELD, Y. & TOUBI, E. 2007. Intravenous immunoglobulin therapy affects T regulatory cells by increasing their suppressive function. *J Immunol*, 179, 5571-5.
- KOBAYASHI, T. 2006. A Simple Risk Score to Predict Intravenous Immunoglobulin Non-Responders in Patients with Kawasaki Disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117, S208.
- KOBAYASHI, T., INOUE, Y., OTANI, T., MORIKAWA, A., KOBAYASHI, T., TAKEUCHI, K., SAJI, T., SONOBE, T., OGAWA, S., MIURA, M. & ARAKAWA, H. 2009. Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*, 28, 498-502.
- KOBAYASHI, T., SAJI, T., OTANI, T., TAKEUCHI, K., NAKAMURA, T., ARAKAWA, H., KATO, T., HARA, T., HAMAOKA, K., OGAWA, S., MIURA, M., NOMURA, Y., FUSE, S., ICHIDA, F., SEKI, M., FUKAZAWA, R., OGAWA, C., FURUNO, K., TOKUNAGA, H., TAKATSUKI, S., HARA, S. & MORIKAWA, A. 2012. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *The Lancet*, 379, 1613-1620.
- KOZICKY, L. K., ZHAO, Z. Y., MENZIES, S. C., FIDANZA, M., REID, G. S., WILHELMSSEN, K., HELLMAN, J., HOTTE, N., MADSEN, K. L. & SLY, L. M. 2015. Intravenous immunoglobulin skews macrophages to an anti-inflammatory, IL-10-producing activation state. *J Leukoc Biol*, 98, 983-94.
- LAZEA, C., MAN, O., SUR, L. M., SERBAN, R. & LAZAR, C. 2019. Unusual Presentation Of Kawasaki Disease With Gastrointestinal And Renal Manifestations. *Ther Clin Risk Manag*, 15, 1411-1416.

- LEE, J. K. 2021. Hygiene Hypothesis as the Etiology of Kawasaki Disease: Dysregulation of Early B Cell Development. *Int J Mol Sci*, 22.
- LEE, K. Y., HAN, J. W. & LEE, J. S. 2007. Kawasaki disease may be a hyperimmune reaction of genetically susceptible children to variants of normal environmental flora. *Med Hypotheses*, 69, 642-51.
- LEE, N. H., CHOI, H. J. & KIM, Y. H. 2017. Clinical usefulness of serum procalcitonin level in distinguishing between Kawasaki disease and other infections in febrile children. *Korean J Pediatr*, 60, 112-117.
- LEHMANN, C., KLAR, R., LINDNER, J., LINDNER, P., WOLF, H. & GERLING, S. 2009. Kawasaki disease lacks association with human coronavirus NL63 and human bocavirus. *Pediatr Infect Dis J*, 28, 553-4.
- LEI, W. T., HSU, C. W., CHEN, P. C., TSENG, P. T., KUO, H. C., GUO, M. M., TU, Y. K., LIN, P. Y., KAO, Y. H. & CHANG, L. S. 2021. Increased Risk of Asthma and Allergic Rhinitis in Patients With a Past History of Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Front Pediatr*, 9, 746856.
- LEUNG, D. Y., COTRAN, R. S., KURT-JONES, E., BURNS, J. C., NEWBURGER, J. W. & POBER, J. S. 1989. Endothelial cell activation and high interleukin-1 secretion in the pathogenesis of acute Kawasaki disease. *Lancet*, 2, 1298-302.
- LEUNG, D. Y. M. & SCHLIEVERT, P. M. 2021. Kawasaki syndrome: role of superantigens revisited. *Febs j*, 288, 1771-1777.
- LI, Y., MIN, L. & ZHANG, X. 2021. Usefulness of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and white blood cell (WBC) levels in the differential diagnosis of acute bacterial, viral, and mycoplasmal respiratory tract infections in children. *BMC Pulm Med*, 21, 386.
- LIU, X. P., HUANG, Y. S., XIA, H. B., SUN, Y., LANG, X. L., LI, Q. Z., LIU, C. Y., KUO, H. C., HUANG, W. D. & LIU, X. 2020. A Nomogram Model Identifies Eosinophilic Frequencies to Powerfully Discriminate Kawasaki Disease From Febrile Infections. *Front Pediatr*, 8, 559389.
- LUDVIGSSON, J. F. 2020. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*, 109, 1088-1095.
- MAKINO, N., NAKAMURA, Y., YASHIRO, M., AE, R., TSUBOI, S., AOYAMA, Y., KOJO, T., UEHARA, R., KOTANI, K. & YANAGAWA, H. 2015. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol*, 25, 239-45.
- MAKINO, N., NAKAMURA, Y., YASHIRO, M., KOSAMI, K., MATSUBARA, Y., AE, R., AOYAMA, Y. & YANAGAWA, H. 2019. Nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in Japan, 2015-2016. *Pediatr Int*, 61, 397-403.
- MATSUBARA, T., ICHIYAMA, T. & FURUKAWA, S. 2005. Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*, 141, 381-7.
- MCCRINDLE, B. W., ROWLEY, A. H., NEWBURGER, J. W., BURNS, J. C., BOLGER, A. F., GEWITZ, M., BAKER, A. L., JACKSON, M. A., TAKAHASHI, M., SHAH, P. B., KOBAYASHI, T., WU, M. H., SAJI, T. T., PAHL, E., AMERICAN HEART ASSOCIATION RHEUMATIC FEVER, E., KAWASAKI DISEASE COMMITTEE OF THE COUNCIL ON CARDIOVASCULAR DISEASE IN THE, Y., COUNCIL ON, C., STROKE, N., COUNCIL ON CARDIOVASCULAR, S., ANESTHESIA, COUNCIL ON, E. & PREVENTION 2017. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*, 135, e927-e999.
- MCMURRAY, J. C., MAY, J. W., CUNNINGHAM, M. W. & JONES, O. Y. 2020. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-viral Myocarditis and Systemic Vasculitis-A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr*, 8, 626182.

- MEANS, R. T., JR. 2000. The anaemia of infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*, 13, 151-62.
- NAKAMURA, A., IKEDA, K. & HAMAOKA, K. 2019. Aetiological Significance of Infectious Stimuli in Kawasaki Disease. *Front Pediatr*, 7, 244.
- NAKAMURA, Y. 2018. Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it. *Int J Rheum Dis*, 21, 16-19.
- NEWBURGER, J. W. 2017. Kawasaki disease: Medical therapies. *Congenit Heart Dis*, 12, 641-643.
- NEWBURGER, J. W., TAKAHASHI, M. & BURNS, J. C. 2016. Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol*, 67, 1738-49.
- NEWBURGER, J. W., TAKAHASHI, M., BURNS, J. C., BEISER, A. S., CHUNG, K. J., DUFFY, C. E., GLODE, M. P., MASON, W. H., REDDY, V., SANDERS, S. P. & ET AL. 1986. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*, 315, 341-7.
- NIMMERJAHN, F. & RAVETCH, J. V. 2007. The antiinflammatory activity of IgG: the intravenous IgG paradox. *J Exp Med*, 204, 11-5.
- ONOUCHI, Y., GUNJI, T., BURNS, J. C., SHIMIZU, C., NEWBURGER, J. W., YASHIRO, M., NAKAMURA, Y., YANAGAWA, H., WAKUI, K., FUKUSHIMA, Y., KISHI, F., HAMAMOTO, K., TERAJ, M., SATO, Y., OUCHI, K., SAJI, T., NARIAI, A., KABURAGI, Y., YOSHIKAWA, T., SUZUKI, K., TANAKA, T., NAGAI, T., CHO, H., FUJINO, A., SEKINE, A., NAKAMICHI, R., TSUNODA, T., KAWASAKI, T., NAKAMURA, Y. & HATA, A. 2008. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet*, 40, 35-42.
- OULDALI, N., TOUBIANA, J., ANTONA, D., JAVOUHEY, E., MADHI, F., LORROT, M., LÉGER, P. L., GALEOTTI, C., CLAUDE, C., WIEDEMANN, A., LACHAUME, N., OVAERT, C., DUMORTIER, M., KAHN, J. E., MANDELCAWJG, A., PERCHERON, L., BIOT, B., BORDET, J., GIRARDIN, M. L., YANG, D. D., GRIMAUD, M., OUALHA, M., ALLALI, S., BAJOLLE, F., BEYLER, C., MEINZER, U., LEVY, M., PAULET, A. M., LEVY, C., COHEN, R., BELOT, A. & ANGOULVANT, F. 2021. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Jama*, 325, 855-864.
- OWENS, A. M. & PLEWA, M. C. 2022. Kawasaki Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.
- PARK, J. H. & CHOI, H. J. 2021. Clinical implications of thrombocytosis in acute phase Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*, 180, 1841-1846.
- PERRIN, L., LETIERCE, A., GUITTON, C., TRAN, T.-A., LAMBERT, V. & KONÉ-PAUT, I. 2009a. Comparative study of complete versus incomplete Kawasaki disease in 59 pediatric patients. *Joint Bone Spine*, 76, 481-485.
- PERRIN, L., LETIERCE, A., GUITTON, C., TRAN, T. A., LAMBERT, V. & KONÉ-PAUT, I. 2009b. Comparative study of complete versus incomplete Kawasaki disease in 59 pediatric patients. *Joint Bone Spine*, 76, 481-5.
- PILANIA, R. K., BHATTARAI, D. & SINGH, S. 2018. Controversies in diagnosis and management of Kawasaki disease. *World J Clin Pediatr*, 7, 27-35.
- PRINCIPI, N., RIGANTE, D. & ESPOSITO, S. 2013. The role of infection in Kawasaki syndrome. *J Infect*, 67, 1-10.
- RIFE, E. & GEDALIA, A. 2020. Kawasaki Disease: an Update. *Curr Rheumatol Rep*, 22, 75.
- RIPHAGEN, S., GOMEZ, X., GONZALEZ-MARTINEZ, C., WILKINSON, N. & THEOCHARIS, P. 2020. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 395, 1607-1608.
- RODO, X., BALLESTER, J., CAYAN, D., MELISH, M. E., NAKAMURA, Y., UEHARA, R. & BURNS, J. C. 2011. Association of Kawasaki disease with tropospheric wind patterns. *Sci Rep*, 1, 152.

- RODÓ, X., BALLESTER, J., CAYAN, D., MELISH, M. E., NAKAMURA, Y., UEHARA, R. & BURNS, J. C. 2011. Association of Kawasaki disease with tropospheric wind patterns. *Sci Rep*, 1, 152.
- ROWLEY, A. H. 2011. Kawasaki disease: novel insights into etiology and genetic susceptibility. *Annu Rev Med*, 62, 69-77.
- ROWLEY, A. H. 2015. The Complexities of the Diagnosis and Management of Kawasaki Disease. *Infect Dis Clin North Am*, 29, 525-37.
- ROWLEY, A. H., BAKER, S. C., ORENSTEIN, J. M. & SHULMAN, S. T. 2008. Searching for the cause of Kawasaki disease — cytoplasmic inclusion bodies provide new insight. *Nature Reviews Microbiology*, 6, 394-401.
- ROWLEY, A. H., BAKER, S. C., SHULMAN, S. T., GARCIA, F. L., GUZMAN-COTTRILL, J. A., CHOU, P., TERAJ, M., KAWASAKI, T., KALELKAR, M. B. & CRAWFORD, S. E. 2004. Detection of antigen in bronchial epithelium and macrophages in acute Kawasaki disease by use of synthetic antibody. *J Infect Dis*, 190, 856-65.
- ROWLEY, A. H., SHULMAN, S. T., GARCIA, F. L., GUZMAN-COTTRILL, J. A., MIURA, M., LEE, H. L. & BAKER, S. C. 2005. Cloning the arterial IgA antibody response during acute Kawasaki disease. *J Immunol*, 175, 8386-91.
- ROWLEY, A. H., SHULMAN, S. T., MASK, C. A., FINN, L. S., TERAJ, M., BAKER, S. C., GALLIANI, C. A., TAKAHASHI, K., NAOE, S., KALELKAR, M. B. & CRAWFORD, S. E. 2000. IgA plasma cell infiltration of proximal respiratory tract, pancreas, kidney, and coronary artery in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis*, 182, 1183-91.
- SANO, T., KUROTOBI, S., MATSUZAKI, K., YAMAMOTO, T., MAKI, I., MIKI, K., KOGAKI, S. & HARA, J. 2007. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *European Journal of Pediatrics*, 166, 131-137.
- SCHNABEL, A. & HEDRICH, C. M. 2018. Childhood Vasculitis. *Front Pediatr*, 6, 421.
- SCHRÖR, K. 2007. Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence. *Paediatr Drugs*, 9, 195-204.
- SCHULTE, D. J., YILMAZ, A., SHIMADA, K., FISHBEIN, M. C., LOWE, E. L., CHEN, S., WONG, M., DOHERTY, T. M., LEHMAN, T., CROTHER, T. R., SORRENTINO, R. & ARDITI, M. 2009. Involvement of innate and adaptive immunity in a murine model of coronary arteritis mimicking Kawasaki disease. *J Immunol*, 183, 5311-8.
- SCHWAB, I. & NIMMERJAHN, F. 2013. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol*, 13, 176-89.
- SHASHAANI, N., SHIARI, R., KARIMI, A., SALEHI, S., GHANAIE, R., HASSAS YEGANEH, M., SHIARI, S., RAHMANI, K. & JAVADI PARVANEH, V. 2020. Determination of the Relationship Between Kobayashi, Sano, and Egami Criteria and Prevalence of Intravenous Immunoglobulin Resistance and Coronary Artery Aneurysm in Iranian Children with Kawasaki Disease. *Open Access Rheumatol*, 12, 187-192.
- SHIKE, H., KANEGAYE, J. T., BEST, B. M., PANCHERI, J. & BURNS, J. C. 2009. Pyuria associated with acute Kawasaki disease and fever from other causes. *Pediatr Infect Dis J*, 28, 440-3.
- SHIMIZU, C., JAIN, S., DAVILA, S., HIBBERD, M. L., LIN, K. O., MOLKARA, D., FRAZER, J. R., SUN, S., BAKER, A. L., NEWBURGER, J. W., ROWLEY, A. H., SHULMAN, S. T., BURGNER, D., BREUNIS, W. B., KUIJPERS, T. W., WRIGHT, V. J., LEVIN, M., ELEFTHEROHORINO, H., COIN, L., POPPER, S. J., RELMAN, D. A., FURY, W., LIN, C., MELLIS, S., TREMOULET, A. H. & BURNS, J. C. 2011. Transforming growth factor-beta signaling pathway in patients with Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Genet*, 4, 16-25.
- SIMON, A. K., HOLLANDER, G. A. & MCMICHAEL, A. 2015. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci*, 282, 20143085.

- SINGH, S., GUPTA, A., JINDAL, A. K., GUPTA, A., SURI, D., RAWAT, A., VAIDYA, P. C. & SINGH, M. 2018. Pulmonary presentation of Kawasaki disease-A diagnostic challenge. *Pediatr Pulmonol*, 53, 103-107.
- SMITH, A. D. 1977. Infantile polyarteritis and Kawasaki disease. *Acta Paediatr Scand*, 66, 381-4.
- SMITH, L. B., NEWBURGER, J. W. & BURNS, J. C. 1989. Kawasaki syndrome and the eye. *Pediatr Infect Dis J*, 8, 116-8.
- SON, M. B., GAUVREAU, K., BURNS, J. C., CORINALDESI, E., TREMOULET, A. H., WATSON, V. E., BAKER, A., FULTON, D. R., SUNDEL, R. P. & NEWBURGER, J. W. 2011. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr*, 158, 644-649 e1.
- SONG, M. S. 2019. Predictors and management of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*, 62, 119-123.
- SORG, A. L., SCHÖNFELD, V., SIEDLER, A., HUFNAGEL, M., DOENHARDT, M., DIFFLOTH, N., BERNER, R., R. V. K. & ARMANN, J. 2022. SARS-CoV-2 variants and the risk of pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 among children in Germany. *Infection*, 1-7.
- SOTELO-CRUZ, N. 2016. Atypical and incomplete Kawasaki disease in the pediatric age. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México (English Edition)*, 73, 147-148.
- STRACHAN, D. P. 1989. Hay fever, hygiene, and household size. *Bmj*, 299, 1259-60.
- SUNDEL, R. P., BURNS, J. C., BAKER, A., BEISER, A. S. & NEWBURGER, J. W. 1993. Gamma globulin re-treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr*, 123, 657-9.
- TREMOULET, A. H., JAIN, S., CHANDRASEKAR, D., SUN, X., SATO, Y. & BURNS, J. C. 2011. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*, 30, 1022-6.
- TRINATH, J., HEGDE, P., SHARMA, M., MADDUR, M. S., RABIN, M., VALLAT, J. M., MAGY, L., BALAJI, K. N., KAVERI, S. V. & BAYRY, J. 2013. Intravenous immunoglobulin expands regulatory T cells via induction of cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin E2 in human dendritic cells. *Blood*, 122, 1419-27.
- TSUJI, S. 2020. Significance of hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatrics International*, 62, 259-259.
- UEHARA, R., BELAY, E. D., MADDOX, R. A., HOLMAN, R. C., NAKAMURA, Y., YASHIRO, M., OKI, I., OGINO, H., SCHONBERGER, L. B. & YANAGAWA, H. 2008. Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J*, 27, 155-60.
- VERDONI, L., MAZZA, A., GERVASONI, A., MARTELLI, L., RUGGERI, M., CIUFFREDA, M., BONANOMI, E. & D'ANTIGA, L. 2020. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*, 395, 1771-1778.
- WALLACE, C. A., FRENCH, J. W., KAHN, S. J. & SHERRY, D. D. 2000. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics*, 105, E78.
- WATANABE, T., ABE, Y., SATO, S., UEHARA, Y., IKENO, K. & ABE, T. 2006. Hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatr Nephrol*, 21, 778-81.
- WATERHOUSE, B. R., TULLOH, R. M. R., KIM, Y., CREASY, W., ADLAM, D. & JOHNSON, T. W. 2017. Retrospective study of the impact of unrecognised Kawasaki disease, coronary aneurysm and ectasia. *Int J Cardiol*, 248, 308-313.
- WEI, C. M., CHEN, H. L., LEE, P. I., CHEN, C. M., MA, C. Y. & HWU, W. L. 2005. Reye's syndrome developing in an infant on treatment of Kawasaki syndrome. *J Paediatr Child Health*, 41, 303-4.
- WHITTAKER, E., BAMFORD, A., KENNY, J., KAFOROU, M., JONES, C. E., SHAH, P., RAMNARAYAN, P., FRAISSE, A., MILLER, O., DAVIES, P., KUCERA, F., BRIERLEY, J., MCDUGALL, M., CARTER, M., TREMOULET, A., SHIMIZU, C., HERBERG, J., BURNS, J. C., LYALL, H. & LEVIN,

- M. 2020. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *Jama*, 324, 259-269.
- WHO 2020. WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Multisystem_Syndrome_Children-2020.1.
- WITT, M. T., MINICH, L. L., BOHNSACK, J. F. & YOUNG, P. C. 1999. Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet American Heart Association criteria. *Pediatrics*, 104, e10.
- YU, J. J. 2012. Diagnosis of incomplete Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*, 55, 83-7.
- ZHANG, Q. Y., XU, B. W. & DU, J. B. 2021. Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *World J Pediatr*, 17, 335-340.

11 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Klinikum Schwabing und Harlaching der München Klinik gGmbH unter Betreuung von Prof. Dr. Nikolaus Rieber durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch den Doktorvater und die Doktorandin. Die Datenerhebung sowie die statistische Auswertung wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

München, _____

Martina Viktoria Wenig

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. Nikolaus Rieber für die Möglichkeit zur Promotion in der Kinderklinik Schwabing und die hervorragende Betreuung bedanken. Danke für das Aufbringen der Zeit, für die Korrekturen und die persönlichen Gespräche, die mir immer wertvolle Informationen und Motivation zum Weitermachen gegeben haben.

Danke auch an meine Familie und Freunde, die mich zu jederzeit unterstützt haben und mir den Rücken für die Verwirklichung meiner Träume stärken.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Christoph Wenghofer für die stets aufbauenden und motivierenden Worte.